



# **РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

## **Редакционный совет серии**

Ю.Б. Белоусов, председатель

А.А. Баранов

Г.М. Барер

Ю.Н. Беленков

А.А. Бунятян

Н.Н. Володин

А.И. Вялков

Б.Р. Гельфанд

Е.И. Гусев

И.И. Дедов

И.Н. Денисов

Е.А. Егоров

В.Т. Ивашкин

А.В. Катлинский

Ю.А. Крестинский

А.А. Кубанова

В.И. Кулаков

М.В. Леонова

М.Р. Личиницер

Н.А. Лопаткин

В.А. Мефодовский

С.Н. Мосолов

Н.А. Мухин

Е.Л. Насонов

В.А. Насонова

В.И. Покровский

В.С. Савельев

Г.А. Самсыгина

В.Н. Серов

Г.И. Сторожаков

Е.И. Чазов

А.Г. Чучалин

Ю.Л. Шевченко

В.П. Яковлев

С.В. Яковлев

---

R A T I O N A L E   F O R   D R U G   T H E R A P Y

---

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS

**VOL. IV**



**RATIONALE  
FOR DRUG THERAPY  
OF GASTROINTESTINAL  
AND LIVER DISEASES**

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

**Editor: V.T. Ivashkin**

This publication is supported by  
Russian Gastroenterological Association and  
Russian Society for Kidney Studies



Moscow  
Litterra Publishers Ltd.  
2003

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

---

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ТОМ IV



**РАЦИОНАЛЬНАЯ  
ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ  
ПИЩЕВАРЕНИЯ**

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Под общей редакцией  
В.Т. Ивашкина**

Издано при поддержке  
Российской гастроэнтерологической ассоциации и  
Российского общества по изучению печени



Москва  
"Издательство "Литтерра"  
2003

УДК 615.24+616.3-085.24  
ББК 54.13  
Р27

Серия основана в 2002 году

### Авторы

В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, Е.К. Баранская, А.О. Буеверов, Э.Р. Буклис, К.Г. Гуревич, А.М. Дашевская, Д.Б. Корман, С.В. Лукьянов, М.В. Маевская, Е.Л. Насонов, И.Г. Никитин, А.В. Охлобыстин, Ч.С. Павлов, Е.Н. Падейская, Е.А. Полуэктова, Т.С. Попова, Е.А. Праскурничий, М.И. Секачева, А.Б. Степенский, Г.И. Сторожаков, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, Е.Н. Широкова, О.С. Шифрин, Ю.О. Шутьпекова, В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, В.В. Яснецов

### Рецензенты

Зав. кафедрой энтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, профессор **А.В. Калинин**  
Профессор Кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, д.м.н. **В.М. Махов**

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей*

Р27 **Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения:** Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. ; Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с. — (Рациональная фармакотерапия : Сер. рук. для практикующих врачей ; Т. 4).

ISBN 5-98216-004-0  
ISSN 1729-4320

В руководстве приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения болезней желудочно-кишечного тракта и печени с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп больных, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая рациональный индивидуализированный выбор препарата и схемы лечения.

*Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.*

**УДК 615.24+616.3-085.24**  
**ББК 54.13**

© Оформление, оригинал-макет,  
ООО “Издательство “Литтерра”, 2003  
© Серия, ООО “Издательство “Литтерра”, 2003  
Исключительные имущественные права  
на использование книги в любой форме  
и любым способом принадлежат  
ООО “Издательство “Литтерра”

**ISBN 5-98216-004-0**  
**ISSN 1729-4320**



# Оглавление

Обращение к читателям .....	15
Авторский коллектив .....	16
Издательская группа .....	25
Как пользоваться руководством .....	27
Список сокращений .....	31
Список условных обозначений .....	35

## **РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ .....**

<b>Глава 1. Антацидные средства .....</b>	<b>38</b>
<b>Глава 2. Средства с гастропротективным эффектом .....</b>	<b>43</b>
Обволакивающие и вяжущие средства .....	43
Простагландины .....	46
<b>Глава 3. Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов .....</b>	<b>49</b>
<b>Глава 4. Ингибиторы протонной помпы .....</b>	<b>53</b>
<b>Глава 5. Средства, повышающие тонус и стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта .....</b>	<b>60</b>
Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (агонисты ацетилхолина) .....	60
Средства, регулирующие моторику ЖКТ (антагонисты дофаминовых рецепторов) .....	64
<b>Глава 6. Препараты пищеварительных ферментов .....</b>	<b>68</b>
Ферменты желудка .....	68
Ферменты поджелудочной железы .....	69
Комбинированные желчесодержащие ферментные препараты .....	71
Препараты, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения .....	72
<b>Глава 7. Желчегонные средства .....</b>	<b>76</b>
Лекарственные средства, стимулирующие секрецию желчных кислот (холеретики) .....	77
ЛС, содержащие желчные кислоты и желчь .....	77
ЛС химического синтеза .....	78
Фитопрепараты .....	78
Лекарственные средства, вызывающие повышение тонуса желчного пузыря и снижение тонуса желчных путей (холекинетики) .....	80
Магния сульфат .....	80
Лекарственные средства смешанного действия .....	81
<b>Глава 8. Холелитолитические средства .....</b>	<b>82</b>

<b>Глава 9. Гепатопротекторы</b>	86
“Эссенциальные” фосфолипиды	86
Флавоноиды — препараты расторопши пятнистой	87
Аминокислоты и их производные	88
Адеметионин	88
<b>Глава 10. Средства для лечения печеночной энцефалопатии</b>	93
Лактулоза	93
Орнитин-аспарат	94
<b>Глава 11. Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций</b>	96
α-интерфероны	96
Аналоги нуклеидов	100
Рибавирин	100
Ламивудин	101
Производные амантана	103
Вакцины для профилактики вирусных гепатитов	104
Вакцины для профилактики вирусного гепатита А	104
Вакцины для профилактики вирусного гепатита В	106
<b>Глава 12. Препараты 5-аминосалициловой кислоты</b>	111
<b>Глава 13. Противодиарейные средства</b>	115
ЛС, угнетающие перистальтику кишечника	116
Обволакивающие ЛС	118
Адсорбенты и анионообменные смолы	119
<b>Глава 14. Слабительные средства</b>	121
<b>Глава 15. Средства, уменьшающие метеоризм</b>	127
Диметикон и симетикон	128
<b>Глава 16. Пробиотики (средства, восстанавливающие кишечную флору)</b>	132
<b>Глава 17. Нутрицевтики</b>	137
Глутамин	138
Аргинин	139
Аминокислоты с разветвленной цепью	140
Среднецепочечные жирные кислоты	141
Омега-3 жирные кислоты	141
<b>Глава 18. Средства для лечения геморроя</b>	143
<b>Глава 19. Антибактериальные средства</b>	147
<b>Глава 20. Средства, нормализующие свертываемость крови</b>	149
Антиферментные средства — ингибиторы фибролиза	149
Активаторы образования тромбопластина	151
Препараты витамина К	152

<b>Глава 21. Средства, снижающие чревный кровоток</b>	154
<b>Глава 22. Средства для лечения абдоминальной боли</b>	157
Нестероидные противовоспалительные средства	160
Наркотические анальгетики (опиоиды)	169
Местные анестетики	174
<b>Глава 23. Спазмолитики</b>	179
Нейротропные спазмолитики (М-холиноблокаторы)	181
Миотропные спазмолитики	183
Блокаторы натриевых каналов	183
Блокаторы кальциевых каналов	184
Донаторы оксида азота (нитраты)	185
Ингибиторы фосфодиэстразы	186
<b>Глава 24. Средства с иммунодепрессивным действием</b>	188
Инфликсимаб	188
<b>Глава 25. Глюкокортикоиды</b>	193
<b>Глава 26. Цитостатики</b>	203
<b>Глава 27. Диуретики</b>	223
<b>Раздел II. РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ</b>	231
<b>Глава 28. Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения</b>	232
Абдоминальная боль	233
Колики	237
Непроходимость кишечника	239
Диспепсия	242
Дисфагия	244
Гепатомегалия и спленомегалия	246
Основные лабораторные синдромы при заболеваниях печени	248
Желтуха	248
Холестаз	249
Цитолитический синдром	250
Иммуновоспалительный синдром	250
Печеночная недостаточность	251
Лихорадка	253
Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы	257
Мальабсорбция	259
Потеря массы тела	263
Зуд заднего прохода (анальный зуд)	264
<b>Глава 29. Заболевания пищевода</b>	265
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	266
Инфекционные и лекарственные эзофагиты	277

Ахалазия кардии .....	281
Эзофагоспазм .....	284
Пищевод Баррета .....	287
Рак пищевода .....	291
<b>Глава 30. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки .....</b>	<b>294</b>
Хронический гастрит .....	295
Хронический гастрит, вызванный <i>H. pylori</i> .....	296
Аутоиммунный хронический гастрит .....	301
Функциональная диспепсия .....	303
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки .....	310
Синдром Золлингера—Эллисона .....	324
Предраковые заболевания желудка .....	328
Рак желудка .....	330
<b>Глава 31. Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря .....</b>	<b>333</b>
Острый панкреатит .....	334
Хронический панкреатит .....	341
Муковисцидоз .....	351
Желчнокаменная болезнь .....	361
Холангит .....	372
Дисфункция сфинктера Одди .....	375
Рак поджелудочной железы и желчного пузыря .....	383
<b>Глава 32. Заболевания печени .....</b>	<b>389</b>
Острые вирусные гепатиты .....	390
Острый вирусный гепатит А .....	392
Острый вирусный гепатит В .....	394
Острый вирусный гепатит С .....	395
Острый вирусный гепатит В + D .....	397
Острый вирусный гепатит Е .....	398
Хронические вирусные гепатиты .....	399
Хронический гепатит В .....	399
Хронический гепатит С .....	401
Хронический гепатит D .....	403
Алкогольная болезнь печени .....	407
Стеатоз печени .....	408
Алкогольный гепатит .....	409
Алкогольный цирроз печени .....	413
Неалкогольный стеатогепатит .....	418
Лекарственные поражения печени .....	423
Некроз гепатоцитов III зоны ацинуса .....	424
Некроз гепатоцитов I зоны ацинуса .....	425
Митохондриальные цитопатии .....	425
Стеатогепатит .....	426

Фиброз .....	426
Поражение сосудов .....	426
Острый гепатит .....	427
Хронический гепатит .....	427
Реакции гиперчувствительности .....	428
Канальцевый холестаз .....	428
Паренхиматозно-канальцевый холестаз .....	429
Внутрипротоковый холестаз .....	429
Сладж-синдром .....	430
Склерозирующий холангит .....	430
Опухоли печени .....	430
Аутоиммунный гепатит .....	433
Первичный билиарный цирроз .....	440
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина .....	444
Гемохроматоз .....	447
Болезнь Вильсона .....	453
Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния .....	459
Гепатоцеллюлярная карцинома .....	459
<b>Глава 33. Заболевания тонкой кишки .....</b>	<b>465</b>
Мальабсорбция лактозы .....	466
Мальабсорбция сахарозы-изомальтозы .....	468
Целиакия (глютеновая энтеропатия) .....	469
Болезнь Уиппла .....	474
Кишечная лимфангиозктазия .....	477
Синдром короткой кишки .....	480
Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке .....	484
Паразитарные инфекции, вызывающие нарушение всасывания в тонкой кишке .....	488
Аскаридоз .....	488
Лямблиоз .....	490
Опухоли тонкой кишки, предраковые заболевания и состояния .....	492
Доброкачественные опухоли тонкой кишки .....	493
Злокачественные опухоли тонкой кишки .....	494
Карциноид .....	496
Метастатическое поражение тонкой кишки .....	498
<b>Глава 34. Хронические воспалительные заболевания кишечника .....</b>	<b>499</b>
Болезнь Крона .....	500
Неспецифический язвенный колит .....	510
<b>Глава 35. Синдром раздраженного кишечника .....</b>	<b>521</b>
<b>Глава 36 Заболевания толстой кишки .....</b>	<b>531</b>
Дивертикулярная болезнь .....	532
Псевдомембранозный колит .....	537
Ишемический колит .....	541

Лимфоцитарный и коллагеновый колит .....	545
Полипы толстой кишки .....	548
Особые формы полипов толстой кишки .....	548
Рак толстой кишки .....	551
<b>Глава 37. Заболевания прямой кишки и заднепроходного канала .....</b>	<b>555</b>
Геморрой .....	556
Трещины анального канала .....	561
Проктит .....	563
Одиночная язва прямой кишки .....	565
<b>Глава 38 Диарея и запор .....</b>	<b>567</b>
Неинфекционная диарея .....	568
Инфекционная диарея .....	575
Запор .....	580
<b>Глава 39. Желудочно-кишечные кровотечения .....</b>	<b>586</b>
Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, не обусловленные варикозным расширением вен пищевода .....	587
Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода .....	591
Кровотечения из тонкой и толстой кишки .....	594
<b>Глава 40. Ведение отдельных групп пациентов с заболеваниями органов пищеварения .....</b>	<b>597</b>
Ведение пациентов пожилого возраста с заболеваниями органов пищеварения .....	598
Пациенты с онкологическими заболеваниями органов пищеварения .....	606
<b>Глава 41. Нарушения питания и их коррекция .....</b>	<b>619</b>
Недостаточность питания .....	620
Белково-энергетическая недостаточность .....	620
Нервная анорексия .....	624
Нервная булимия .....	627
Ожирение .....	629
Парентеральное и энтеральное питание .....	635
Парентеральное питание .....	636
Энтеральное питание .....	637
Диетотерапия .....	640
Диеты с измененной консистенцией продуктов .....	640
Диеты с повышенным содержанием питательных компонентов .....	643
<b>РАЗДЕЛ Ш. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ .....</b>	<b>645</b>
Указатель международных и торговых наименований лекарственных средств .....	646
Описания международных и торговых наименований лекарственных средств .....	704

Азлоциллин	705
Алгедрат/магния гидроксид	706
Алюминиево-магниевые препараты с альгиновой кислотой	709
Алюминия фосфат	710
Амантадин	711
Аминокапроновая кислота	714
Аминометилбензойная кислота	716
Амоксициллин	718
Амоксициллин/клавуланат	720
Ампициллин	723
Амфотерицин В	725
Атропин	728
Ацетилсалициловая кислота	731
Ацикловир	735
Бенциклан	738
Бисакодил	739
<i>Бугенофальк</i>	741
<i>Бактисубтил</i>	742
<i>Берламин модуляр</i>	743
Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная	746
Ванкомицин	747
Висмута субсалицилат	750
Висмута трикалия дицитрат	751
<i>Гастрозол</i>	754
<i>Гепатофальк планта</i>	754
<i>Гепатромбин Г</i>	755
Гимекромон	756
Гиосцина бутилбромид	757
<i>Глаксенна</i>	760
Глицерол	761
<i>Гутталакс</i>	761
<i>Детралекс</i>	763
Докузат натрия	764
Домперидон	765
Дротаверин	767
<i>Дульколакс</i>	769
<i>Дюспаталин</i>	770
Иммуноглобулин против гепатита В человека	773
Инфликсимаб	774
Итраконазол	778
Кальция карбонат/Магния карбонат	781
Кальция карбонат	782
Касторовое масло	784
Кетоконазол	785
Кларитромицин	787

Колестирамин	790
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм)	791
Ламивудин	796
Ланзап	800
Лансопразол	801
Лив.52	804
Линекс	805
Лоперамид	806
Маалокс	809
Магния гидроксид	810
Магния карбонат	812
Магния сульфат	813
Мебеверин	816
Менадиона натрия бисульфит	817
Месалазин	818
Метилпреднизолон	821
Метоклопрамид	827
Метоциния йодид	830
Метронидазол	831
Морфин	835
Морфин/наротин/папаверина гидрохлорид/кодеин/тебаин	839
Мотилак	840
Мотилиум	841
Мукофальк	842
Мезим форте	844
Мезим форте 10 000	845
Налоксон	847
Налтрексон	848
Натрия гидрокарбонат	851
Натрия пикосульфат	853
Неоинтестопан	854
Неомицин	854
Низатидин	856
Норбактин	858
Норфлоксацин	858
Нексиум	860
Октреотид	862
Омез	868
Омепразол	869
Отилония бромид	872
Панкреатин	873
Папаверин	875
Парацетамол (Ацетаминофен)	877
Париеп	881
Пегасис	882



Пеницилламин	883
Пентазоцин	886
<i>Пилобакт</i>	888
Пинаверия бромид	889
Пиперациллин	890
Платифиллин	892
Преднизолон	895
<i>Проктозан</i>	900
Рабепразол	903
Ранитидин	904
Ранитидин висмут цитрат	908
<i>Релиф Адванс</i>	911
Рибавирин	912
Рифампицин	915
<i>Ромесек</i>	918
<i>Роферон-А</i>	919
<i>Салофальк</i>	922
<i>Сандостатин</i>	923
Сеннозиды А + В	925
Соматостатин	926
<i>Спазмол</i>	928
Сукральфат	929
<i>Сульфасалазин</i>	931
Сульфасалазин	932
Терлипрессин	934
Тетрациклин	935
Трамадол	938
Транексамовая кислота	942
Тримеперидин	944
<i>Ультоп</i>	947
Урсодеоксихолевая кислота	948
<i>Урсофальк</i>	951
Фамотидин	953
<i>Фестал</i>	956
<i>Флайс</i>	957
<i>Фосфоглив</i>	960
<i>Фромилиг</i>	961
Фуразолидон	962
Хенодеоксихолевая кислота	964
<i>Хенофальк</i>	966
Хлорамфеникол	967
Цефотаксим	976
Цефтриаксон	977
Цефуроксим	979
Цизаприд	981

Циклоспорин А .....	983
Циклофосфамид .....	990
Циметидин .....	993
Цинка сульфат .....	996
Ципрофлоксацин .....	998
<i>Цифран</i> .....	1001
Эзомепразол .....	1002
<i>Энтерол</i> .....	1005
Эритромицин .....	1006
<i>Эспумизан</i> .....	1009
<i>Эссенциале Н</i> .....	1010
Этамзилат .....	1011
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	1015
<b>Приложение 1.</b> Лекарственные средства, которые следует исключить или применять с осторожностью при заболеваниях печени .....	1016
<b>Приложение 2.</b> Лекарственные средства и заболевания почек .....	1018
<b>Приложение 3.</b> Лекарственные средства и беременность. ....	1020
<b>Приложение 4.</b> Лекарственные средства и кормление грудью .....	1023
<b>Приложение 5.</b> Детские дозы лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения. ....	1025
<b>Приложение 6.</b> Взаимодействия лекарственных средств, применяемых в терапии гастроэнтерологических заболеваний, и пищи .....	1029
<b>Приложение 7.</b> Лабораторные показатели крови .....	1031
<b>Приложение 8.</b> Потребность в витаминах и микроэлементах .....	1037
<b>Указатель заболеваний, симптомов и синдромов</b> .....	1039
<b>Указатель алгоритмов диагностики и ведения пациентов</b> .....	1041
<b>Указатель таблиц</b> .....	1042
<b>Указатель рисунков</b> .....	1044
<b>Указатель реферативных обзоров</b> .....	1045

## Обращение к читателям

Уважаемые читатели!

Предлагаемая вашему вниманию книга имеет ряд отличительных особенностей, которые диктуются стремительным развитием современной гастроэнтерологии, с одной стороны, и наличием множества сложных диагностических и лечебных вопросов, которые по-прежнему ждут своего разрешения, с другой.

Во-первых, формат книги позволяет в полной мере охватить с позиций рациональной фармакотерапии практически все разделы современной гастроэнтерологии и гепатологии.

Во-вторых, все главы написаны в максимально жестких рамках, диктуемых требованиями медицины, основанной на доказательствах.

В-третьих, книга объединяет разделы по клинической фармакологии, в которых дана подробная характеристика используемых в практической медицине групп лекарственных средств и отдельных препаратов, с разделами по клиническим рекомендациям. В последних подход к фармакотерапии строится как на эмпирической основе (в случае если препараты на протяжении многих лет доказали свою эффективность), так и на строго научной основе — результатах мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Такая структура книги экономит время практикующего врача, позволяя ему

найти всю информацию по диагностике заболевания и выборе схемы лечения пациента под одной обложкой.

Проблема “лекарство и пациент” всегда была и остается ключевой как в образовательной подготовке врача, так и в его практической деятельности. Более того, она нередко неправомерно отодвигает на задний план проблему точного и своевременного диагноза болезни, а иногда даже мешает установить развернутый клинический диагноз. Книга обращает внимание читателя на необходимость соблюдения последовательности действий врача при обосновании рациональной фармакотерапии: клинический диагноз заболевания, обоснованный, точный и развернутый, должен во всех случаях предшествовать последующему построению комплекса рациональной фармакотерапии. Такой подход является единственно правильным, он предостерегает врачей от лечебных ошибок, а пациентов — от тяжелых побочных эффектов лекарственной терапии, то есть собственно от лекарственной болезни.

Надеемся, что книга будет благосклонно встречена читателями, а мы готовы внимательно рассмотреть и принять к сведению все замечания и предложения, высказанные авторскому коллективу.

*В.Т. Ивашкин*

# АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

## Общая редакция

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАМН, д.м.н., профессор

## Авторы

**ИВАШКИН Владимир Трофимович**  
академик РАМН, д.м.н., профессор

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики, внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор, главный гастроэнтеролог Минздрава России (г. Москва)

- *Обращение к читателям;*
- *Ингибиторы протонной помпы — с Т.Л. Лапиной*
- *Пробиотики — с Т.Л. Лапиной*
- *Заболевания пищевода (Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — с Т.Л. Лапиной; Пищевод Баррета — с Т.Л. Лапиной)*
- *Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (Хронический гастрит — с Т.Л. Лапиной; Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — с Т.Л. Лапиной)*
- *Заболевания печени (Хронические вирусные гепатиты — с А.О. Буеверовым; Гемохроматоз — с Ч.С. Павловым; Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния — с Ч.С. Павловым; Гепатоцеллюлярная карцинома — с Ч.С. Павловым)*
- *Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря (Панкреатит — с А.В. Охлобыстиным)*
- *Хронические воспалительные заболевания кишечника — с М.И. Секачевой*

**ЛАПИНА Татьяна Львовна**  
к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Кафедра семейной медицины, курс "Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии", доцент курса (г. Москва)

- *Антацидные средства;*
- *Средства с гастропротективным эффектом — с А.А. Шентулиным*

- Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов;
- Ингибиторы протонной помпы — с **В.Т. Ивашкиным**
- Холелитолитические средства;
- Пробиотики — с **В.Т. Ивашкиным**
- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Диспепсия);
- Заболевания пищевода (Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — с **В.Т. Ивашкиным**; Пищевод Баррета — с **В.Т. Ивашкиным**; Рак пищевода);
- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (Хронический гастрит — с **В.Т. Ивашкиным**; Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — с **В.Т. Ивашкиным**; Синдром Золлингера—Эллисона; Рак желудка — с **Е.К. Баранской**);
- Заболевания тонкой кишки (Целиакия (глутеновая энтеропатия); Болезнь Уиппла);
- Заболевания толстой кишки (Псевдомембранозный колит; Лимфоцитарный и коллагеновый колит)

**БАРАНСКАЯ Елена Константиновна**  
К.М.Н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Кафедра семейной медицины, курс "Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии", доцент курса (г. Москва)

- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (Предраковые заболевания желудка; Рак желудка — с **Т.Л. Лапиной**);
- Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря (Желчнокаменная болезнь)

**БУЕВЕРОВ Алексей Олегович**  
К.М.Н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Лаборатория гастроэнтерологических исследований Научно-исследовательского центра при кафедре пропедевтики внутренних болезней, старший научный сотрудник (г. Москва)

- Гепатопротекторы;
- Лекарственные средства для лечения печеночной энцефалопатии;

**БУКЛИС Эльвира Рифовна**

К.М.Н.

**ГУРЕВИЧ Константин Георгиевич**

Д.М.Н.

**ДАШЕВСКАЯ Ася Михайловна**

**КОРМАН Давид Борисович**

Д.М.Н., профессор

- Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций (Интерфероны, Аналоги нуклеотидов, Производные амантина — с **И.Г.Никитиным**; Вакцины для профилактики вирусных гепатитов — с **И.Г. Никитиным, К.Г. Гуревичем, Г.И. Сторожаковым**);
- Глюкокортикоиды;
- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Гепатомегалия и спленомегалия; Основные лабораторные синдромы при заболеваниях печени);
- Заболевания печени (Острые вирусные гепатиты; Хронические вирусные гепатиты — с **В.Т. Ивашкиным**; Аутоиммунные заболевания печени: Аутоиммунный гепатит)

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики, внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, врач (г. Москва)  
— Нарушения питания и их коррекция

Московский государственный медико-стоматологический университет, старший преподаватель (г. Москва)

- Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций (Вакцины для профилактики вирусных гепатитов — с **А.О. Буеверовым, И.Г. Никитиным, Г.И. Сторожаковым**);
- Средства для лечения геморроя;
- Средства для лечения абдоминальной боли (Опиоиды — с **Е.А. Праскурничим**; Местные анестетики);
- Глюкокортикоиды — с **Е.А. Праскурничим**

Врач-психиатр, частная практика  
(г. Москва)

- Приложение 7: Лабораторные показатели крови;
- Приложение 8: Суточная потребность в витаминах и микроэлементах

Институт химической физики РАН, Лаборатория количественной онкологии, заведующий (г. Москва)

- Цитостатики

**ЛУКЬЯНОВ Сергей Викторович**  
д.м.н.

Российский государственный медицинский университет, Кафедра клинической фармакологии, доцент (г. Москва)

- Средства, повышающие тонус и стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта —  
с **А.А. Шептулиным**
- Противодиарейные средства —  
с **А.А. Шептулиным**
- Средства, уменьшающие метеоризм;
- Приложение 5. Детские дозировки лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения

**МАЕВСКАЯ Марина Викторовна**  
к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Отделение гепатологии, заведующий (г. Москва)

- Заболевания печени (Алкогольная болезнь печени)

**НАСОНОВ Евгений Львович**  
чл.-корр. РАМН

Институт ревматологии РАМН, директор (г. Москва)

- Средства для лечения абдоминальной боли (НПВС — с **Е.А. Праскурничим**);

**НИКИТИН Игорь Геннадьевич**  
д.м.н., профессор

Российский государственный медицинский университет, Кафедра внутренних болезней, профессор (г. Москва)

- Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций (Интерфероны, Аналоги нуклеотидов, Производные амантана —  
с **Г.И. Сторожаковым**; Вакцины для профилактики вирусных гепатитов — с **А.О. Буеверовым, К.Г. Гуревичем, Г.И. Сторожаковым**);
- Заболевания печени (Лекарственные поражения печени; Неалкогольный стеатогепатит) — с **Г.И. Сторожаковым**

**ОХЛОБЫСТИН Алексей Викторович**  
к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент (г. Москва)

- Препараты пищеварительных ферментов;
- Желчегонные средства;
- Основные клинические симптомы

**ПАВЛОВ Чавдар Савов**

К.М.Н.

**ПАДЕЙСКАЯ Елена Николаевна**

д.м.н., профессор

**ПОЛУЭКТОВА Елена Александровна**

К.М.Н.

**ПОПОВА Тамара Сергеевна**

д.м.н., профессор

*и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; Потеря массы тела);*

- *Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря (Панкреатит — с В.Т. Ивашкиным; Муковисцидоз; Рак поджелудочной железы)*

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Лаборатория гастроэнтерологических исследований Научно-исследовательского центра при Кафедре пропедевтики внутренних болезней, старший научный сотрудник (г. Москва)

- *Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря (Холангит);*
- *Заболевания печени (Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина; Гемохроматоз — с В.Т. Ивашкиным; Болезнь Вильсона—Коновалова; Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния — с В.Т. Ивашкиным; Гепатоцеллюлярная карцинома — с В.Т. Ивашкиным)*

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, член президиума (г. Москва)

- *Описания международных наименований лекарственных средств*

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики, внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, врач (г. Москва)

- *Заболевания тонкой кишки (Кишечная лимфангиэктазия; Паразитарные инфекции, вызывающие нарушение всасывания в тонкой кишке; Опухоли тонкой кишки, предраковые заболевания и состояния);*
- *Синдром раздраженного кишечника — с А.А. Шептулиным*

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, лаборатория экспериментальной патологии, руководитель лаборатории (г. Москва)

- *Нутрицевтики*



**ПРАСКУРНИЧИЙ Евгений Аркадьевич**  
К.М.Н.

Российский государственный медицинский университет, Факультет усовершенствования врачей, Кафедра кардиологии, ассистент (г. Москва)

- Средства для лечения абдоминальной боли (НПВС — с **Е.Л. Насоновым**; Опиоиды — с **К.Г. Гуревичем**);
- Глюкокортикоиды — с **К.Г. Гуревичем**
- Диуретики

**СЕКАЧЕВА Марина Игоревна**  
К.М.Н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Лаборатория гастроэнтерологических исследований Научно-исследовательского центра при кафедре пропедевтики внутренних болезней, научный сотрудник (г. Москва)

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты;
- Слабительные средства;
- Средства с иммунодепрессивным действием;
- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Мальабсорбция);
- Заболевания тонкой кишки (Мальабсорбция); Синдром короткой кишки; Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке;
- Хронические воспалительные заболевания кишечника — с **В.Т. Ивашкиным**;
- Заболевания толстой кишки (Дивертикулярная болезнь; Ишемический колит; Полипы толстой кишки; Рак толстой кишки);
- Диарея и запор (Инфекционная диарея)

**СТЕПЕНСКИЙ Андрей Борисович**  
К.М.Н.

Российский государственный медицинский университет, Кафедра урологии, старший научный сотрудник (г. Москва)

- Приложение 6: Взаимодействие лекарственных средств, применяемых в терапии гастроэнтерологических заболеваний, и пищи;
- Приложения 1-4: Лекарственные средства, которые следует исключить или применять с осторожностью

**СТОРОЖАКОВ Геннадий Иванович**  
член-корреспондент РАМН, д.м.н.,  
профессор

**ТРУХМАНОВ Александр Сергеевич**  
к.м.н.

**ШЕПТУЛИН Аркадий Александрович**  
д.м.н., профессор

*тью при заболеваниях печени, почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью*

Российский государственный медицинский университет первый проректор, Кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой (г. Москва)

- *Заболевания печени (Лекарственная болезнь печени — с И.Г. Никитиным; Неалкогольный стеатогепатит — с И.Г. Никитиным)*
  - *Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций (Вакцины для профилактики вирусных гепатитов — с А.О. Буеверовым, К.Г. Гуревичем, И.Г. Никитиным)*
  - *Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Кафедра пропедевтики внутренних болезней, доцент (г. Москва)*
  - *Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Дисфагия);*
  - *Заболевания пищевода (Инфекционные и лекарственные эзофагиты; Ахалазия кардии; Эзофагоспазм)*
- Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор (г. Москва).
- *Средства с гастропротективным эффектом — с Т.Л. Лапиной*
  - *Средства, нормализующие свертываемость крови;*
  - *Средства, снижающие чревный кровоток;*
  - *Средства, повышающие тонус и стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта — с С.В. Лукьяновым*
  - *Противодиарейные средства — с С.В. Лукьяновым*
  - *Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (Функциональная диспепсия);*
  - *Синдром раздраженного кишечника — с Е.А. Полуэктовой*

**ШИРОКОВА Елена Николаевна**

К.М.Н.

- Диарея и запор (Неинфекционная диарея);
- Желудочно-кишечные кровотечения;
- Описания международных наименований лекарственных средств

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент (г. Москва)

- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Лихорадка);
- Заболевания печени (Аутоиммунные заболевания печени — Первичный билиарный цирроз)

**ШИФРИН Олег Самойлович**

К.М.Н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, заведующий отделением (г. Москва)

- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Зуд заднего прохода (анальный зуд);
- Заболевания прямой кишки и заднепроходного канала;
- Диарея и запор (Запор)

**ШУЛЬПЕКОВА Юлия Олеговна**

К.М.Н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, врач (г. Москва)

- Спазмолитики;
- Средства для лечения абдоминальной боли;
- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения (Абдоминальная боль; Непроходимость кишечника);
- Ведение отдельных групп пациентов с заболеваниями органов пищеварения;
- Описания международных наименований лекарственных средств

**ЯКОВЛЕВ Владимир Петрович**

д.м.н., профессор

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций, руководитель (г. Москва)

- Описания международных наименований лекарственных средств

**ЯКОВЛЕВ Сергей Владимирович**  
д.м.н., профессор

Московская медицинская академия им.  
И.М. Сеченова, Кафедра внутренних бо-  
лезней № 4, профессор (г. Москва)  
— *Описания международных наименова-  
ний лекарственных средств*

**ЯСНЕЦОВ Владимир Викторович**  
д.м.н., профессор

Московский государственный медико-  
стоматологический университет,  
Кафедра фармакологии, заведующий  
(г. Москва)  
— *Описания международных  
наименований лекарственных средств*

### **Научные редакторы**

Борисова Елена Олеговна, д.м.н.  
Лапина Татьяна Львовна, к.м.н.  
Лукьянов Сергей Викторович, д.м.н.  
Праскурничий Евгений Аркадьевич, к.м.н.  
Султанова Елена Анатольевна

# ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА

Крестинский  
Юрий Александрович

Председатель Правления  
Группы компаний “Бионика”



Мефодовский  
Владимир Анатольевич

Генеральный директор  
Издательства “Литтерра”

Кублицкая  
Татьяна Викторовна

Директор проекта  
“Рациональная фармакотерапия”

Борисова  
Елена Олеговна

Научный редактор

Султанова  
Елена Анатольевна

Научный редактор

Сахнюк  
Ольга Анатольевна  
Туралина  
Ольга Александровна

Выпускающий редактор

Редактор

Сепетчян  
Карина Владимировна

Младший редактор

Сереженкина  
Инна Вячеславовна

Литературный редактор

Соловова  
Мария Николаевна

Литературный редактор

Румянцева  
Ольга Юрьевна

Корректор

Зубенко  
Наталия Николаевна

Корректор

Павловский  
Олег Алексеевич

Оператор компьютерной верстки

Анциферова  
Марина Андреевна

Оператор компьютерной верстки

Хомяков  
Сергей Анатольевич

Менеджер по продажам

Буравова  
Лариса Ивановна

Ассистент менеджера по продажам



Борисоглебский  
Николай Петрович  
Лындина  
Марина Анатольевна

Генеральный директор  
ОАО “Издательство “Бионика”  
Художественный редактор

Останкова  
Елена Сергеевна  
Вознесенская  
Екатерина Вячеславовна

Оператор компьютерного набора

Оператор компьютерного набора

Кострюкова  
Татьяна Валентиновна  
Надворская  
Наталья Георгиевна  
Смирнов  
Юрий Николаевич

Оператор компьютерного набора  
Ведущий менеджер по полиграфии  
Менеджер по полиграфии



Шарапова  
Екатерина Александровна  
Моисеева  
Валентина Сергеевна  
Бурдакова  
Юлия Олеговна

Генеральный директор  
Рекламного агентства “Аарон Ллойд”  
Руководитель проекта  
“Рациональная фармакотерапия”  
Менеджер по рекламе

# Как пользоваться руководством

Все тома серии “Рациональная фармако-терапия” построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством “Литтерра”. Ниже дана характеристика основных

разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии заболеваний органов пищеварения.

---

## Основные разделы

### Раздел I. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении органов пищеварения

Классы ЛС описаны по структуре, включающей следующие элементы:

- механизмы действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- переносимость, побочные эффекты;
- противопоказания;
- предостережения;
- взаимодействия.

### Раздел II. Клинические рекомендации по лечению заболеваний органов пищеварения

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- этиология, патогенез, клиническая картина;
- перечень клинических исследований, диагноз, дифференциальный диагноз;
- детальные схемы рациональной фармакотерапии основного заболевания, различных стадий его течения и поражений разной формы;

- тактика ведения различных групп пациентов (дети, беременные, пожилые, пациенты с сопутствующими и сочетающимися заболеваниями);
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз и оценка результатов лечения.

### Раздел III. Справочная информация

Указатель международных и торговых наименований ЛС содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС.

Описания упомянутых в Разделах I и II ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

### Приложения

Сводная информация по особенностям применения ЛС у различных групп пациентов:

- дети;
- беременные и кормящие;
- пациенты с заболеваниями почек, печени.

---

## Справочно-информационный аппарат

### Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены Указатели описаний ЛС, содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН это-

го ЛС в Разделе III помещено его описание);

- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

ЛС, не зарегистрированные в РФ, отмечены в Указателях одной звездочкой \*, аннулированные — двумя звездочками \*\*.

### Указатель заболеваний

Алфавитный перечень всех заболеваний,

описанных в Разделе II, с указанием страниц.

### Указатели таблиц и рисунков

Перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

### Указатель рекламных материалов

Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту с указанием страниц.

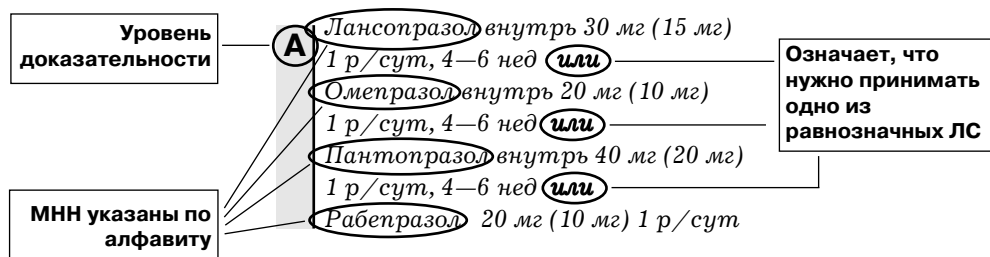
## Схемы лечения

В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы — наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения. Основные принципы построения схем лечения:

- в схемах используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС;

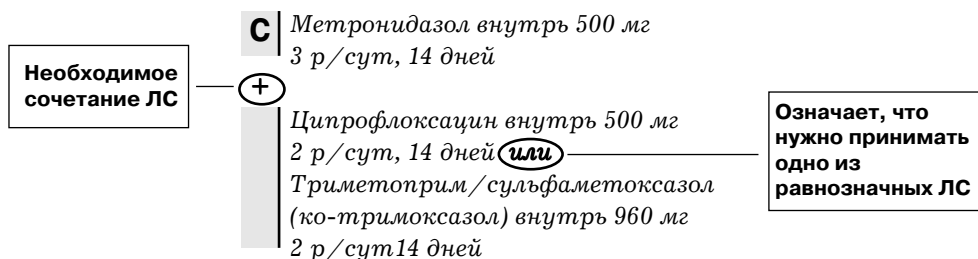
- равнозначные по действию ЛС внутри одной схемы располагаются в алфавитном порядке и разделяются словом “или”;
- знак “+” внутри схемы обозначает “необходимое сочетание ЛС”;
- знак “±” внутри схемы обозначает “возможное сочетание ЛС”.

### Однокомпонентная схема лечения

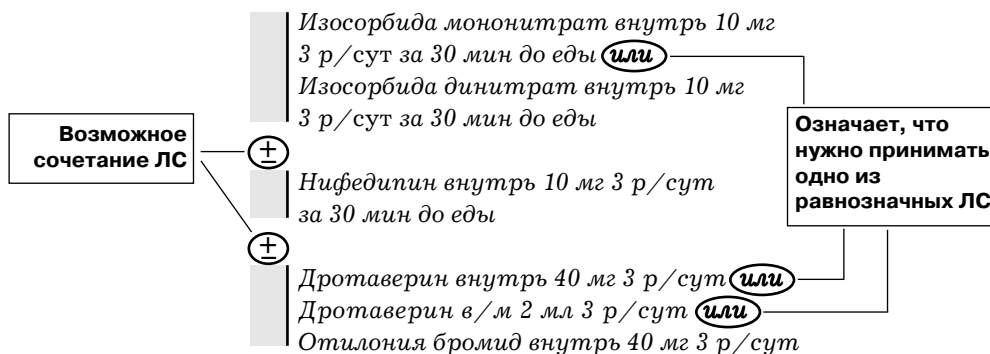




## Двухкомпонентная схема лечения



## Многокомпонентная схема лечения



## Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах, — последняя подразумевает применение современных статистически достоверных

научных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разрабатываются рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D):

**A** Рекомендации подготовлены на основе мета-анализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания

**B** Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (Cohort Studies)

**C** Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования “случай-контроль” (Case-Control Studies), Сравнительные исследования (Comparative studies), Корреляционные исследования (Correlation studies), Одномоментные исследования (Cross-Sectional Studies)

**D** Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (Case series, Case report, Clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports)

## Список сокращений

5-HT-рецепторы	— рецепторы 5-гидрокситриптамина (серотонина)
5-HT <sub>3</sub> -рецепторы	— рецепторы 5-гидрокситриптамина III типа
5-HT <sub>4</sub> -рецепторы	— рецепторы 5-гидрокситриптамина IV типа
α1-AT	— α1-антитрипсин
AIRE-1	— аутоиммунный регулятор типа 1
ANA	— антинуклеарные антитела
AUC	— площадь под кривой “концентрация — время”
C <sub>max</sub>	— максимальная концентрация лекарственного вещества в крови
Cl	— клиренс
EMA	— антитела к эндомицию
ETEC	— энтеротоксигенные штаммы <i>Escherichia coli</i>
EU	— ELISA Units (условные единицы)
F	— биодоступность
γ-ГТ	— гамма-глутамилтрансфераза
HBcAg	— ядерный антиген вируса гепатита В
HBeAg	— маркеры высокой инфекционности
HBsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HLA	— антигены главного комплекса гистосовместимости человека
Ig	— иммуноглобулин(ы)
IgA	— иммуноглобулины класса А
MALT-лимфома	— лимфома, исходящая из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками
NO	— оксид азота
p-ANCA	— антинейтрофильные цитоплазматические антитела р-типа
Pg	— простагландин
pH	— водородный показатель
SMA	— антитела к гладким мышечным клеткам
tTG	— тканевая трансглутаминаза
АБП	— алкогольная болезнь печени
АВ	— атриовентрикулярный
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— алкогольдегидрогеназа
АИГ	— аутоиммунный гепатит
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМА	— антимитохондриальные антитела
Анти-HAV	— антитела к вирусу гепатита А
Анти-HBc	— антитела к HBcAg
Анти-HBe	— антитела к HBeAg
Анти-HBs	— антитела к HBsAg
Анти-HBV	— антитела к вирусу гепатита В
Анти-HCV	— антитела к вирусу гепатита С
Анти-HEV	— антитела к вирусу гепатита Е

АПС	— аутоиммунный полигландулярный синдром
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРЦ	— аминокислоты с разветвленной цепью
АСК	— ацетилсалициловая кислота
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
БВ	— болезнь Вильсона
БТ-ПАБК	— N-бензоил-L-тирозил-парааминобензойная кислота
БЭН	— белково-энергетическая недостаточность
ВГА	— вирус гепатита А
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВГД	— вирус гепатита D
ВГЕ	— вирус гепатита E
ВГД	— внутриглазное давление
ВИП	— вазоинтестинальный пептид
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВЧД	— внутричерепное давление
ГАМК	— г-аминомасляная кислота
ГГТ	— г-глутамилтрансфераза
ГК	— глюкокортикоиды
ГМГ-КоА	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
ГМГ-КоА-редуктаза	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
ГМК	— гладкие мышечные клетки
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГЦК	— гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ	— доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДМСО	— диметилсульфоксид
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПД	— дигидропиримидиндегидрогеназа
ДСО	— дисфункция сфинктера Одди
ЖКБ	— желчнокаменная болезнь
ЖКК	— желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИЛ	— интерлейкин
ИЛ-2	— интерлейкин-2
ИМТ	— индекс массы тела
ИПП	— ингибиторы протонной помпы
ИФА	— иммуноферментный анализ
КЖСТ	— кожно-жировая складка над трицепсом
КК	— клиренс креатинина

ККФ	— кольца Кайзера—Флейшера
КОС	— кислотно-основное состояние
КС	— кортикостероиды
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КТ	— компьютерная томография
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛС	— лекарственные средства
ЛУ	— лимфатические узлы
МАО	— моноаминоксидаза
МИК	— минимальная ингибирующая концентрация
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МРХПГ	— магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МТ	— масса тела
МЭЛ	— межэпителиальные лимфоциты
МЭН-1	— множественная эндокринная неоплазия типа 1
МЭН-2	— множественная эндокринная неоплазия типа 2
МЭОС	— система микросомального этанолового окисления
НАСТ	— неалкогольный стеатогепатит
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НТЖ	— насыщение трансферрина железом
НЯК	— неспецифический язвенный колит
ОВГ	— острый вирусный гепатит
ОЖСС	— общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМП	— окружность мышц плеча
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАБК	— парааминобензойная кислота
ПБЦ	— первичный билиарный цирроз
ПГ	— простагландин(ы)
ПЖ	— поджелудочная железа
ПИЖ	— печеночный индекс железа
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РАС	— ренин-ангиотензиновая система
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СА	— синоатриальный
СБ	— связь с белками
СВ	— сердечный выброс
СКК	— синдром короткой кишки
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СРК	— синдром раздраженного кишечника
ССС	— сердечно-сосудистая система
СССУ	— синдром слабости синусового узла
T <sub>1/2</sub>	— период полужизни

$T_{\max}$	— максимальная концентрация в плазме крови
УДХК	— урсодеоксихолевая кислота
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФД	— функциональная диспепсия
ФДУМФ	— 5-фтор-2-дезоксифосфат
ФДЭ	— фосфодиэстераза
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФНО-б	— фактор некроза опухоли альфа
ФУТД	— 5-фторурацил трифосфат
ХВГ	— хронический вирусный гепатит
ХГ	— хронический гепатит
ХДХК	— хенодеоксихолевая кислота
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ШИК	— шифф-йодная кислота
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	— электрокардиограмма(графия)
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма
в/а	— внутриартериально(ый)
в/в	— внутривенно(ый)
в/м	— внутримышечно(ый)
в т.ч	— в том числе
гл.	— глава
мес	— месяц
нед	— неделя
п/к	— подкожно
п/о	— перорально
р/сут	— раз в сутки
ст.	— статья
ст.л.	— столовая ложка
табл.	— таблица, таблетка
т.к.	— так как
ч	— час
ч.л.	— чайная ложка

## Список условных обозначений

- \* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
- \*\* — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована



Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства



Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

---

## РАЗДЕЛ I

---

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- Антацидные средства
- Средства с гастропротективным эффектом
- Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов
- Ингибиторы протонной помпы
- Средства, повышающие тонус и стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта
- Препараты пищеварительных ферментов
- Желчегонные средства
- Холелитолитические средства
- Гепатопротекторы
- Средства для лечения печеночной энцефалопатии
- Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций
- Препараты 5-АСК
- Противодиарейные средства
- Слабительные средства
- Средства, уменьшающие метеоризм
- Пробиотики
- Нутрицевтики
- Средства для лечения геморроя
- Антибактериальные средства
- Средства, нормализующие свертываемость крови
- Средства, снижающие чревный кровоток
- Средства для лечения абдоминальной боли
- Спазмолитики
- Средства с иммунодепрессивным действием
- Глюкокортикоиды
- Цитостатики
- Диуретики



# Глава 1. Антацидные средства

## Указатель описаний ЛС

### Всасывающиеся антациды:

Натрия гидрокарбонат 851

### Невсасывающиеся антациды:

Алюминиево-магниевые ЛС  
с альгиновой  
кислотой 709

Алюминия гидроокись  
Алюминия гидроокись/  
магния гидроокись 706

*Маалокс* 809

Алюминия фосфат 710

Кальция карбонат 782

Кальция карбонат/  
магния карбонат 781

Магния гидроокись 810

Магния карбонат 812

Магния оксид

**Антациды** — ЛС, уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. История применения этих ЛС насчитывает не одну сотню лет, так как с помощью антацидных ЛС реализуется наиболее простой медикаментозный подход для коррекции гиперацидных состояний — химическая нейтрализация соляной кислоты в просвете желудка или абсорбция и последующая нейтрализация кислоты. Антациды непосредственно не затрагивают функционирование париетальных клеток.

**Наибольшее значение для практики имеет классификация антацидных ЛС** на всасывающиеся (системные, растворимые) антациды и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые) антациды. **К всасывающимся антацидам относится натрия гидрокарбонат. К невсасывающимся антацидам относятся кальция карбонат (всасывается не более чем на 10%), магния оксид, магния гидроксид, магния карбонат основной, алюминия гидроксид, алюминия фосфат.**

## Механизм действия

Всасывающиеся антациды вступают в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой в просвете желудка. Их эффект наступает быстро, но продолжается недолго. Эффект невсасывающихся антацидов развивается медленнее, но и продолжается более длительное время.

Одним из механизмов лечебного действия антацидов является **абсорбция пепсина**, кроме того, при повышении pH пепсиноген не конвертируется в пепсин. Таким образом, антацидные ЛС **снижают протеолитическую активность желудочного сока**. Эти ЛС связывают лизолецитин и желчные кислоты, повреждающие слизистую оболочку желудка. Ряд авторов показывает способность невсасывающихся антацидов повышать концентрацию простагландинов в гастродуоденальной слизистой оболочке, стимулировать секрецию бикарбонатов, увеличивать выработку гликопротеинов желудочной слизи, предохранять эндотелий капилляров от по-

вреждающего действия ulcerогенных агентов, улучшать процессы регенерации эпителиоцитов и стимулировать развитие микроциркуляторного русла.

Антацидные ЛС различаются по своей **кислотонейтрализующей активности**, которая выражается количеством ммоль соляной кислоты, нейтрализуемой стандартной дозой антацидного ЛС до pH 3,5 в течение 15 мин. Кислотонейтрализующая способность зависит от метода ее измерения и подвержена значительным индивидуальным различиям у разных людей.

Эффект невсасывающихся антацидов на интрагастральный pH непродолжительный: их прием натошак влияет на кислотность в течение 30 минут, что связано и с быстрой эвакуацией ЛС из желудка. При приеме антацида через 1 ч и через 3 ч после еды интрагастральный pH поддерживается на уровне выше 2 в течение 3 ч. Эти ЛС мало влияют на **ночную кислотную продукцию**, даже если назначать их непосредственно перед сном.

---

## Фармакокинетика

---

В связи с тем что большинство этих ЛС являются невсасывающимися, описание параметров фармакокинетики не представляется возможным.

---

## Место в лечении заболеваний пищеварительной системы

---

Антацидные ЛС в настоящее время не рассматриваются в качестве монотерапии **кислотозависимых заболеваний**, так как блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина и ИППП являются гораздо более эффективными в лечении этих болезней. Однако врачи широко назначают антацидные ЛС

в качестве **вспомогательных ЛС**, а больные широко пользуются ими для самолечения. **Быстрый симптоматический эффект**, доступность (ЛС **безрецептурного отпуска**), удобная форма выпуска (гели, жевательные таблетки), приятные органолептические свойства, высокая безопасность делают антацидные ЛС компонентом любой домашней аптечки.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки антацидные ЛС после успешной эрадикационной терапии *H. pylori* могут быть назначены **по требованию** в случае появления симптомов диспепсии или как **вспомогательные препараты** при курсовой и поддерживающей терапии антисекреторными ЛС.

При ГЭРБ антациды могут применяться в качестве **вспомогательных ЛС** при курсовом и поддерживающем лечении антисекреторными ЛС или как самостоятельное лечение минимально выраженных симптомов.

Антацидные ЛС широко используются при диспепсии для быстрого устранения симптомов.

---

## Противопоказания и предостережения

---

В современных условиях применение всасывающихся антацидов считается нежелательным. Противопоказаниями для невсасывающихся антацидов служат тяжелые нарушения функции почек, болезнь Альцгеймера. Алюминия фосфат противопоказан при беременности.

---

## Взаимодействия

---

Антацидные ЛС влияют на абсорбцию большого числа ЛС. Так, тетрациклины

при взаимодействии с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  образуют комплексы, которые практически не всасываются. Повышение pH желудочного сока приводит к снижению всасывания лекарств — слабых кислот. Антацидные ЛС уменьшают всасывание блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина (снижается  $\text{C}_{\text{max}}$  и AUC), поэтому промежуток времени между приемом этих ЛС должен быть не меньше 2 ч.

Антациды уменьшают всасывание не-прямых антикоагулянтов, некоторых сульфаниламидов, салицилатов, фенилбутазона, пентобарбитала, препятствуя его снотворному действию.

При применении антацидов также снижается абсорбция ИПП (лансопразола), хинолонов и фторхинолонов (левофлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, цiproфлоксацина), противогрибковых ЛС (кетоконазола), сердечных гликозидов, противоэпилептических ЛС (фенитоина), производных дезоксихолевой кислоты, антиагрегантов (дипиридамола), антигистаминных ЛС (фексофенадина), макролидов (азитромицин), противопроtozoйных ЛС (хлорохина, гидроксихлорохина), иммунодепрессантов (пеницилламина), ингибиторов АПФ (эналаприла), нейролептиков (фенотиазинов), НПВС (ацетилсалициловой кислоты), противовирусных ЛС (залцитабина), противотуберкулезных ЛС (рифампицина).

## Побочные эффекты

При применении всасывающихся антацидов (гидрокарбоната натрия, реже — карбоната кальция) после кратковременного эффекта нейтрализации соляной кислоты **следует реакция “рикошетного” повышения кислотной продукции (синдром “отдачи”)**, которая обусловлена стимуляцией гастринпродуцирующих клеток или непосредствен-

ным эффектом  $\text{Ca}^{2+}$  на париетальные клетки. При длительном применении этих ЛС описано развитие **системного метаболического алкалоза** (с головной болью, тошнотой, рвотой).

Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен: 2 г гидрокарбоната задерживают жидкость в той же степени, что и 1,5 г хлорида натрия. У пациентов пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы **повышается артериальное давление, усиливаются отеки, нарастают признаки сердечной недостаточности**.

Антациды, содержащие карбонатную группу (гидрокарбонат натрия, карбонаты кальция и магния), реагируют с соляной кислотой с образованием углекислого газа, что обуславливает растяжение желудка и болевой синдром, а также **отрыжку и метеоризм**, особенно нежелательные при ГЭРБ.

Ощелачивание мочи под действием гидрокарбоната натрия и препаратов магния (оксида, гидроксида и карбоната) может приводить к выпадению в осадок фосфатов с образованием фосфатных камней.

Препараты кальция могут приводить к **гиперкальциемии**, что способствует камнеобразованию в почках, снижает продукцию паратгормона, а следовательно, задерживает экскрецию фосфора и приводит к накоплению фосфата кальция. Происходит кальцификация тканей и развитие нефрокальциноза. Нежелательным является прием больших количеств кальцийсодержащих антацидов в сочетании с молоком, что приводит к **“молочно-щелочному синдрому”** (тошнота, рвота, полиурия, транзиторная азотемия).

Значительное превышение терапевтических доз алюминийсодержащих антацидов может привести к накоплению в организме алюминия и развитию энцефалопатии. Кроме того, алюминий свя-

зывает фосфор в кишечнике, что ведет к уменьшению его всасывания, гипофосфатемии и остеопорозу и сопровождается усилением всасывания кальция, гиперкальциемией, гиперкальциурией и образованием кальциевых камней.

Соотношение Al/Mg в препарате влияет на моторную функцию кишечника. Относительно большие количества алюминия способствуют развитию запоров, а магния — оказывают умеренный послабляющий эффект.

## Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М., 2002; с. 63—67; 254.
2. Шептулин А.А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. № 3, 1997; с. 53—55.
3. Drug therapy for gastrointestinal and liver diseases. Ed. by M. Farthing, A. Ballinger. Martin Dunitz, 2001; p. 7—10.
4. Scarpignato C., Galmiche J.P. Antacids and alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease: how do they work and how much are they clinically useful? Advances in Drug therapy of gastroesophageal reflux disease. Scarpignato C. (Ed.), Front. Gastrointest. Research. Karger, Basel. 1992; v. 20; p. 153—181.



## Место Маалокса в лечении "кислотозависимых" заболеваний\*

В настоящее время происходит пересмотр многих устоявшихся представлений о кислотозависимых заболеваниях. Новые данные о патогенезе язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки изменяют и подходы к их терапии, "реабилитируя" незаслуженно забытые лекарственные средства, к которым прежде всего относятся не всасывающиеся в ЖКТ антациды.

Роль антацидов в лечении "кислотозависимых заболеваний" показана в работе Минушкина О.Н. и соавт. "Современные аспекты антацидной терапии" (1998), где проведен анализ около 50 исследований, посвященных данной проблеме. Высокая эффективность антацидов, в частности Маалокса, продемонстрирована при гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни. При использовании различных лекарственных форм у 206 больных, наряду с исчезновением клинической симптоматики, наблюдалась положительная динамика морфологического субстрата болезни, что связывают в первую очередь с протективным действием препарата на слизистую оболочку. В ряде исследований Маалокс не уступал по эффективности H<sub>2</sub>-блокаторам. Во всех работах отмечена хорошая переносимость Маалокса и отсутствие побочных эффектов. Эффективность и безопасность невсасывающихся антацидов является основанием для их применения в качестве монотерапии при I и II стадии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Tytgat et al, 1990].

Антациды могут успешно применяться и для лечения язвенной болезни, не ассоциированной с хеликобактериозом.

\* Автор ст. Минушкин О.Н.

При данной патологии к достоинствам современных антацидов, таких как Маалокс, кроме высокой кислотонейтрализующей активности, относятся протективный эффект, обусловленный стимуляцией синтеза простагландинов, и недавно обнаруженная способность связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, что влечет за собой стимуляцию локальных репаративно-регенераторных процессов, клеточной пролиферации и ангиогенеза. Действуя во 2-й, 3-й и 4-й стадиях язвы, современные антациды способствуют не только ее рубцеванию, но и восстановлению функциональной активности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, дополняя, а нередко и исправляя, эффекты ингибиторов секреции. Это положение подтверждено при анализе монотерапии антацидами 250 больных язвенной болезнью [Минушкин О.Н. и соавт., 1998]. Проведенные исследования позволили рекомендовать монотерапию антацидами больным с неосложненным течением язвенной болезни, коротким язвенным анамнезом и яз-

венным дефектом, не превышающим 1,0 см. В данных исследованиях также отмечена высокая эффективность суспензии и таблеток Маалокса, подтвержденная эндоскопически. Лечение препаратом хорошо переносилось, практически не вызывая побочных эффектов (кроме послабления у 0,5%, что не потребовало изменения терапии).

Особое место отводится антацидам в педиатрической практике. Анализ результатов лечения 433 детей в возрасте от 6 до 15 лет с эрозивным гастродуоденитом, рефлюкс-эзофагитом и язвенной болезнью, проведенный Минушкиным О.Н. и соавт. (1996, 1998), показал, что невсасывающиеся алюминий/магний-содержащие антациды (Маалокс и др.) следует рассматривать в качестве средств базисной терапии в педиатрии, так как, обладая цитопротективной и кислотонейтрализующей активностью, они сопряжены с минимальным риском развития побочных эффектов и хорошо переносятся больными. В случае необходимости комплексной терапии антациды позволяют снижать дозы ингибиторов секреции и прокинетиков.

---

## РАЗДЕЛ I

---

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- Антацидные средства
- Средства с гастропротективным эффектом
- Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов
- Ингибиторы протонной помпы
- Средства, повышающие тонус и стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта
- Препараты пищеварительных ферментов
- Желчегонные средства
- Холелитолитические средства
- Гепатопротекторы
- Средства для лечения печеночной энцефалопатии
- Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций
- Препараты 5-АСК
- Противодиарейные средства
- Слабительные средства
- Средства, уменьшающие метеоризм
- Пробиотики
- Нутрицевтики
- Средства для лечения геморроя
- Антибактериальные средства
- Средства, нормализующие свертываемость крови
- Средства, снижающие чревный кровоток
- Средства для лечения абдоминальной боли
- Спазмолитики
- Средства с иммунодепрессивным действием
- Глюкокортикоиды
- Цитостатики
- Диуретики

# Глава 1. Антацидные средства

## Указатель описаний ЛС

### Всасывающиеся антациды:

Натрия гидрокарбонат 851

### Невсасывающиеся антациды:

Алюминиево-магниевые ЛС  
с альгиновой  
кислотой 709

Алюминия гидроокись  
Алюминия гидроокись/  
магния гидроокись 706

*Маалокс* 809

Алюминия фосфат 710

Кальция карбонат 782

Кальция карбонат/  
магния карбонат 781

Магния гидроокись 810

Магния карбонат 812

Магния оксид

**Антациды** — ЛС, уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. История применения этих ЛС насчитывает не одну сотню лет, так как с помощью антацидных ЛС реализуется наиболее простой медикаментозный подход для коррекции гиперацидных состояний — химическая нейтрализация соляной кислоты в просвете желудка или абсорбция и последующая нейтрализация кислоты. Антациды непосредственно не затрагивают функционирование париетальных клеток.

**Наибольшее значение для практики имеет классификация антацидных ЛС** на всасывающиеся (системные, растворимые) антациды и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые) антациды. **К всасывающимся антацидам относится натрия гидрокарбонат. К невсасывающимся антацидам относятся кальция карбонат (всасывается не более чем на 10%), магния оксид, магния гидроксид, магния карбонат основной, алюминия гидроксид, алюминия фосфат.**

## Механизм действия

Всасывающиеся антациды вступают в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой в просвете желудка. Их эффект наступает быстро, но продолжается недолго. Эффект невсасывающихся антацидов развивается медленнее, но и продолжается более длительное время.

Одним из механизмов лечебного действия антацидов является **абсорбция пепсина**, кроме того, при повышении pH пепсиноген не конвертируется в пепсин. Таким образом, антацидные ЛС **снижают протеолитическую активность желудочного сока**. Эти ЛС связывают лизолецитин и желчные кислоты, повреждающие слизистую оболочку желудка. Ряд авторов показывает способность невсасывающихся антацидов повышать концентрацию простагландинов в гастродуоденальной слизистой оболочке, стимулировать секрецию бикарбонатов, увеличивать выработку гликопротеинов желудочной слизи, предохранять эндотелий капилляров от по-

вреждающего действия ulcerогенных агентов, улучшать процессы регенерации эпителиоцитов и стимулировать развитие микроциркуляторного русла.

Антацидные ЛС различаются по своей **кислотонейтрализующей активности**, которая выражается количеством ммоль соляной кислоты, нейтрализуемой стандартной дозой антацидного ЛС до pH 3,5 в течение 15 мин. Кислотонейтрализующая способность зависит от метода ее измерения и подвержена значительным индивидуальным различиям у разных людей.

Эффект невсасывающихся антацидов на интрагастральный pH непродолжительный: их прием натошак влияет на кислотность в течение 30 минут, что связано и с быстрой эвакуацией ЛС из желудка. При приеме антацида через 1 ч и через 3 ч после еды интрагастральный pH поддерживается на уровне выше 2 в течение 3 ч. Эти ЛС мало влияют на **ночную кислотную продукцию**, даже если назначать их непосредственно перед сном.

---

## Фармакокинетика

---

В связи с тем что большинство этих ЛС являются невсасывающимися, описание параметров фармакокинетики не представляется возможным.

---

## Место в лечении заболеваний пищеварительной системы

---

Антацидные ЛС в настоящее время не рассматриваются в качестве монотерапии **кислотозависимых заболеваний**, так как блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина и ИППП являются гораздо более эффективными в лечении этих болезней. Однако врачи широко назначают антацидные ЛС

в качестве **вспомогательных ЛС**, а больные широко пользуются ими для самолечения. **Быстрый симптоматический эффект**, доступность (ЛС **безрецептурного отпуска**), удобная форма выпуска (гели, жевательные таблетки), приятные органолептические свойства, высокая безопасность делают антацидные ЛС компонентом любой домашней аптечки.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки антацидные ЛС после успешной эрадикационной терапии *H. pylori* могут быть назначены **по требованию** в случае появления симптомов диспепсии или как **вспомогательные препараты** при курсовой и поддерживающей терапии антисекреторными ЛС.

При ГЭРБ антациды могут применяться в качестве **вспомогательных ЛС** при курсовом и поддерживающем лечении антисекреторными ЛС или как самостоятельное лечение минимально выраженных симптомов.

Антацидные ЛС широко используются при диспепсии для быстрого устранения симптомов.

---

## Противопоказания и предостережения

---

В современных условиях применение всасывающихся антацидов считается нежелательным. Противопоказаниями для невсасывающихся антацидов служат тяжелые нарушения функции почек, болезнь Альцгеймера. Алюминия фосфат противопоказан при беременности.

---

## Взаимодействия

---

Антацидные ЛС влияют на абсорбцию большого числа ЛС. Так, тетрациклины



при взаимодействии с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  образуют комплексы, которые практически не всасываются. Повышение pH желудочного сока приводит к снижению всасывания лекарств — слабых кислот. Антацидные ЛС уменьшают всасывание блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина (снижается  $\text{C}_{\text{max}}$  и AUC), поэтому промежуток времени между приемом этих ЛС должен быть не меньше 2 ч.

Антациды уменьшают всасывание не-прямых антикоагулянтов, некоторых сульфаниламидов, салицилатов, фенилбутазона, пентобарбитала, препятствуя его снотворному действию.

При применении антацидов также снижается абсорбция ИПП (лансопризола), хинолонов и фторхинолонов (левофлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, ципрофлоксацина), противогрибковых ЛС (кетоконазола), сердечных гликозидов, противоэпилептических ЛС (фенитоина), производных дезоксихолевой кислоты, антиагрегантов (дипиридамола), антигистаминных ЛС (фексофенадина), макролидов (азитромицин), противопаразитарных ЛС (хлорохина, гидроксихлорохина), иммунодепрессантов (пеницилламина), ингибиторов АПФ (эналаприла), нейролептиков (фенотиазинов), НПВС (ацетилсалициловой кислоты), противовирусных ЛС (залцитабина), противотуберкулезных ЛС (рифампицина).

## Побочные эффекты

При применении всасывающихся антацидов (гидрокарбоната натрия, реже — карбоната кальция) после кратковременного эффекта нейтрализации соляной кислоты **следует реакция “рикошетного” повышения кислотной продукции (синдром “отдачи”)**, которая обусловлена стимуляцией гастринпродуцирующих клеток или непосредствен-

ным эффектом  $\text{Ca}^{2+}$  на париетальные клетки. При длительном применении этих ЛС описано развитие **системного метаболического алкалоза** (с головной болью, тошнотой, рвотой).

Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен: 2 г гидрокарбоната задерживают жидкость в той же степени, что и 1,5 г хлорида натрия. У пациентов пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы **повышается артериальное давление, усиливаются отеки, нарастают признаки сердечной недостаточности**.

Антациды, содержащие карбонатную группу (гидрокарбонат натрия, карбонаты кальция и магния), реагируют с соляной кислотой с образованием углекислого газа, что обуславливает растяжение желудка и болевой синдром, а также **отрыжку и метеоризм**, особенно нежелательные при ГЭРБ.

Ощелачивание мочи под действием гидрокарбоната натрия и препаратов магния (оксида, гидроксида и карбоната) может приводить к выпадению в осадок фосфатов с образованием фосфатных камней.

Препараты кальция могут приводить к **гиперкальциемии**, что способствует камнеобразованию в почках, снижает продукцию паратгормона, а следовательно, задерживает экскрецию фосфора и приводит к накоплению фосфата кальция. Происходит кальцификация тканей и развитие нефрокальциноза. Нежелательным является прием больших количеств кальцийсодержащих антацидов в сочетании с молоком, что приводит к **“молочно-щелочному синдрому”** (тошнота, рвота, полиурия, транзиторная азотемия).

Значительное превышение терапевтических доз алюминийсодержащих антацидов может привести к накоплению в организме алюминия и развитию энцефалопатии. Кроме того, алюминий свя-

зывает фосфор в кишечнике, что ведет к уменьшению его всасывания, гипофосфатемии и остеопорозу и сопровождается усилением всасывания кальция, гиперкальциемией, гиперкальциурией и образованием кальциевых камней.

Соотношение Al/Mg в препарате влияет на моторную функцию кишечника. Относительно большие количества алюминия способствуют развитию запоров, а магния — оказывают умеренный послабляющий эффект.

## Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М., 2002; с. 63—67; 254.
2. Шептулин А.А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. № 3, 1997; с. 53—55.
3. Drug therapy for gastrointestinal and liver diseases. Ed. by M. Farthing, A. Ballinger. Martin Dunitz, 2001; p. 7—10.
4. Scarpignato C., Galmiche J.P. Antacids and alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease: how do they work and how much are they clinically useful? Advances in Drug therapy of gastroesophageal reflux disease. Scarpignato C. (Ed.), Front. Gastrointest. Research. Karger, Basel. 1992; v. 20; p. 153—181.



## Место Маалокса в лечении "кислотозависимых" заболеваний\*

В настоящее время происходит пересмотр многих устоявшихся представлений о кислотозависимых заболеваниях. Новые данные о патогенезе язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки изменяют и подходы к их терапии, "реабилитируя" незаслуженно забытые лекарственные средства, к которым прежде всего относятся не всасывающиеся в ЖКТ антациды.

Роль антацидов в лечении "кислотозависимых заболеваний" показана в работе Минушкина О.Н. и соавт. "Современные аспекты антацидной терапии" (1998), где проведен анализ около 50 исследований, посвященных данной проблеме. Высокая эффективность антацидов, в частности Маалокса, продемонстрирована при гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни. При использовании различных лекарственных форм у 206 больных, наряду с исчезновением клинической симптоматики, наблюдалась положительная динамика морфологического субстрата болезни, что связывают в первую очередь с протективным действием препарата на слизистую оболочку. В ряде исследований Маалокс не уступал по эффективности H<sub>2</sub>-блокаторам. Во всех работах отмечена хорошая переносимость Маалокса и отсутствие побочных эффектов. Эффективность и безопасность невсасывающихся антацидов является основанием для их применения в качестве монотерапии при I и II стадии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Tytgat et al, 1990].

Антациды могут успешно применяться и для лечения язвенной болезни, не ассоциированной с хеликобактериозом.

\* Автор ст. Минушкин О.Н.

При данной патологии к достоинствам современных антацидов, таких как Маалокс, кроме высокой кислотонейтрализующей активности, относятся протективный эффект, обусловленный стимуляцией синтеза простагландинов, и недавно обнаруженная способность связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, что влечет за собой стимуляцию локальных репаративно-регенераторных процессов, клеточной пролиферации и ангиогенеза. Действуя во 2-й, 3-й и 4-й стадиях язвы, современные антациды способствуют не только ее рубцеванию, но и восстановлению функциональной активности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, дополняя, а нередко и исправляя, эффекты ингибиторов секреции. Это положение подтверждено при анализе монотерапии антацидами 250 больных язвенной болезнью [Минушкин О.Н. и соавт., 1998]. Проведенные исследования позволили рекомендовать монотерапию антацидами больным с неосложненным течением язвенной болезни, коротким язвенным анамнезом и яз-

венным дефектом, не превышающим 1,0 см. В данных исследованиях также отмечена высокая эффективность суспензии и таблеток Маалокса, подтвержденная эндоскопически. Лечение препаратом хорошо переносилось, практически не вызывая побочных эффектов (кроме послабления у 0,5%, что не потребовало изменения терапии).

Особое место отводится антацидам в педиатрической практике. Анализ результатов лечения 433 детей в возрасте от 6 до 15 лет с эрозивным гастродуоденитом, рефлюкс-эзофагитом и язвенной болезнью, проведенный Минушкиным О.Н. и соавт. (1996, 1998), показал, что невсасывающиеся алюминий/магний-содержащие антациды (Маалокс и др.) следует рассматривать в качестве средств базисной терапии в педиатрии, так как, обладая цитопротективной и кислотонейтрализующей активностью, они сопряжены с минимальным риском развития побочных эффектов и хорошо переносятся больными. В случае необходимости комплексной терапии антациды позволяют снижать дозы ингибиторов секреции и прокинетиков.

## Глава 2. Средства с гастропротективным эффектом

### Указатель описаний ЛС

#### Обволакивающие средства:

Висмута субнитрат	
Висмута трикалия дицитрат	751
Висмута субсалицилат	750
Натрия альгинат	
Сукральфат	929

#### Синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>:

Мизопростол

В этой главе рассматриваются ЛС, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Они относятся к двум группам, различающимся по механизму действия и другим фармакологическим свойствам:

- обволакивающие и вяжущие ЛС;
- синтетические аналоги простагландинов.

### Обволакивающие и вяжущие средства

К обволакивающим и вяжущим ЛС (пленкообразующим веществам) относятся препараты висмута (висмута субнитрат, висмута субсалицилат, висмута субцитрат коллоидный), препараты алюминия (сукральфат или алюминиевая соль сахарозо-октагидрогенсульфата и отчасти алюминия гидроксид), альгиновая кислота и фитопрепараты, имеющие в основном историческое значение (настой цветов ромашки, экстракт и эфирное масло ромашки, слизь семян льна, слизь корня салепа, препараты листьев подорожника, травы зверобоя и некоторые другие). Наибольшей эффективностью (истинным обволакивающим действием и комплексом других свойств) обладает висмута трикалия дицитрат (висмута субцитрат коллоидный). Висмута нитрат основной и алюминия гидроксид применяются в составе комбинированных ЛС, оказывающих антацидное действие. Фитопрепараты в значительной степени утратили свое значение из-за низкой эффективности.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

ЛС данной группы оказывают защитное действие в отношении слизистой оболочки пищеварительного тракта, образуя на ее поверхности пленку из тон-

кого слоя собственного гелеобразного вещества (обволакивающее действие) или вследствие денатурации белков слизи или некротизированных тканей (вяжущее действие). Эти ЛС создают защитный слой преимущественно в области **язвенного дефекта**, способствуя заживлению язвы. Определенное значение для проявления действия ЛС имеют выраженные в разной степени антисептический, абсорбирующий, местный противовоспалительный и сосудосуживающий эффекты. Препараты висмута не только предохраняют слизистую оболочку от химического повреждения, но и обладают антибактериальным действием в отношении *H. pylori*. Препараты альгиновой кислоты, как показали скинтиграфические исследования, образуют пенистую субстанцию, которая локализуется в верхних отделах желудка, и **при гастроэзофагеальном рефлюксе** происходит преимущественный заброс в пищевод не агрессивного содержимого желудка, а инертной пены.

Ряд свойств коллоидного препарата висмута позволяет выделить его из других висмутосодержащих субстанций. **Висмута субцитрат коллоидный оказывает следующее действие.**

- Селективно связывается с белками дна язвы и создает коллоидно-белковый защитный слой — барьер для соляной кислоты, препятствующий повреждению этой области, лишенной защитного эпителиального покрова. После приема ЛС при pH 4 и ниже (2,5—3,5) под действием соляной кислоты происходит осаждение нерастворимого оксихлорида и цитрата висмута, в результате чего язвы покрываются защитным налетом.
- Увеличивает образование желудочной слизи и изменяет ее состав, повышая содержание в ней как кислого, так и нейтрального муцина.
- Связывает **пепсин** и снижает его активность, особенно при низких значениях pH (1,6), в наибольшей степени ингибируя пепсин-1, уровень которого повышен при язвенной болезни.
- Стимулирует локальный синтез **простагландинов** в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Это действие сохраняется еще некоторое время после эвакуации ЛС из желудка. Как известно, простагландины увеличивают секрецию слизи и ионов гидрокарбоната, усиливают кровоток в слизистой оболочке, обеспечивают реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и полноценный ангиогенез, подавляют продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата.
- Оказывает репаративный эффект, опосредованный **эпидермальным фактором роста**.
- Коллоидный субцитрат висмута **обладает антимикробным действием в отношении *Helicobacter pylori***. Значения МПК этого ЛС доказывают, что оно является одним из наиболее активных антихеликобактерных ЛС, в том числе среди препаратов висмута. Монотерапия коллоидным субцитратом висмута приводит к эрадикации хеликобактера у 30% больных, комбинированная терапия (трех- или четырехкомпонентная) — у 80—90% пациентов. Установлено, что после однократного приема ЛС его содержание в гастродуоденальной слизистой оболочке через 3 ч многократно превышает МПК. Предполагается, что бактерицидный эффект солей висмута проявляется местно — в пределах слизистой оболочки. По данным электронной микроскопии, частицы висмута накапливаются по ходу мембран и в периплазматическом пространстве бактериальной

клетки. В опытах *in vitro* вслед за этим наблюдалось отслоение цитоплазматической мембраны от клеточной стенки. Кроме того, коллоидный субцитрат висмута **блокирует способность *H. pylori* к адгезии к эпителиоцитам**. Отложение висмута вдоль мембран бактерий с последующим разрушением микроорганизмов, потеря адгезивных свойств обнаружены и *in vivo* через 2 ч после приема ЛС. Показано также, что оно ингибирует ферменты, необходимые для нормальной жизнедеятельности бактерии — уреазу, каталазу и фосфолипазу. Так, *in vitro* продемонстрировано, что за счет торможения фосфолипазной активности бактерий коллоидный субцитрат висмута предохраняет от деградации фосфолипиды желудочной слизи. Монотерапия коллоидным субцитратом висмута в большинстве случаев приводит к рубцеванию язвы в течение 4 недель.

### Фармакокинетика

Коллоидный субцитрат висмута не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Однако в течение всего периода лечения незначительное количество висмута может отщепляться от коллоида и поступать в кровь. Висмут, поступивший в кровь, выводится с мочой, и его концентрация в плазме после окончания лечения быстро снижается.

При приеме сукральфата в желудочно-кишечном тракте всасывается до 5% дисахаридного компонента и менее 0,02% алюминия. Выводится преимущественно с фекалиями, небольшое количество сульфатного дисахарида (попавшего в системный кровоток) экскретируется почками.

### Место в терапии

Большинство обволакивающих и вяжущих ЛС в настоящее время играют вспомогательную роль в фармакотерапии ГЭРБ, гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Препараты висмута, более 40 лет используемые для лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, и в настоящее время субцитрат коллоидного висмута является одним из основных ЛС схем терапии, направленной на уничтожение инфекции *H. pylori*.

➤ См. ст.: “Хронический гастрит”, “Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки”.

Эффективность субцитрата коллоидного висмута и сукральфата при язвенной болезни сопоставима с эффективностью  $H_2$ -гистаминоблокаторов.

### Противопоказания и предостережения

Препараты висмута и алюминия противопоказаны при дисфагии, кишечной непроходимости, беременности, выраженных нарушениях функции почек и индивидуальной непереносимости. Препараты висмута не следует применять также при кормлении грудью.

### Взаимодействия

Обволакивающие ЛС уменьшают всасывание других ЛС, в частности, препараты висмута снижают всасывание тетрациклинов. Совместное применение разных препаратов висмута может привести к повышению концентрации висмута в крови.

## Побочные эффекты

При приеме препаратов висмута наблюдается потемнение окраски кала, иногда это требует дифференциального диагноза с меленой. При длительном бесконтрольном приеме препаратов висмута возможны запоры или учащение стула, обратимое нарушение функции почек или почечная недостаточность, парестезии, бессонница, снижение памяти, энцефалопатия. Комбинированные ЛС, содержащие магний, оказывают послабляющее действие, содержащие алюминий — могут вызывать запоры, сухость во рту, тошноту, головную боль, головокружение, сонливость.

## Простагландины

### Механизм действия

Простагландины обладают многогранной физиологической активностью. Функция простагландинов по отношению к гастродуоденальной слизистой оболочке является **протективной**. В эксперименте показано, что экзогенно введенные простагландины способствуют устойчивости слизистой оболочки к таким повреждающим агентам, как НПВС, этанол, желчные кислоты, растворы кислоты и солей. Спектр основных физиологических эффектов простагландинов включает:

- стимуляцию секреции ионов гидрокарбоната и слизи;
- усиление местного кровотока слизистой оболочки;
- активизацию пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации;

### Литература

1. Lambert J.R., Midolo P. The action of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; v. 11; (Suppl 1), p. 2733.
2. Lee S.P. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate: diffusion barrier to hydrochloric acid. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; v. 17; (Suppl 80), p. 17—21.
3. Scarpignato C., Galmiche J.P. Antacids and alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease: how do they work and how much are they clinically useful? In: *Advances in Drug therapy of gastroesophageal reflux disease*. Scarpignato C. (Ed.), *Front. Gastrointest. Research.* — Karger, Basel. 1992; v. 20; p. 153—181.

- подавление продукции соляной кислоты и пепсина.

Мизопростол представляет собой синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>. Он связывается с P<sub>g</sub>-рецепторами париетальных клеток слизистой оболочки желудка и оказывает **антисекреторное и цитопротективное действие**. ЛС снижает базальную (в том числе ночную) и стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию желудочного сока и его кислотность, базальную секрецию пепсина и повышает защитные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Цитопротекторный эффект ЛС связан со способностью мизопростола стимулировать продукцию бикарбонатов и слизи, поддерживать нормальный местный кровоток и усиливать пролиферацию эпителия в ответ на повреждение.

## Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полно всасывается. В печени подвергается биотрансформации первого прохождения с образованием активной мизопростоловой кислоты. Максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 12 мин, циркулирует в сосудистом русле в связанной с белками (на 90%) форме. Равновесная концентрация устанавливается в течение 2 суток. Кумуляции не наблюдается.  $T_{1/2}$  составляет 20—40 мин. 80% дозы выводится с мочой. При нарушении функции почек может повышаться максимальная концентрация и удлиняться  $T_{1/2}$ . Действие начинается через 30 мин и продолжается 3 ч.

## Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Мизопростол показан для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВС.

Как известно, НПВС ингибируют фермент ЦОГ, имеющий два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Снижение активности ЦОГ-2 и подавление образования простагландинов из арахидоновой кислоты в очаге воспаления собственно и определяет противовоспалительное действие НПВС. Угнетение ЦОГ-1 приводит к торможению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и почках, что проявляется образованием язв в желудке и двенадцатиперстной кишке, а также снижением диуреза. Таким образом, уменьшение синтеза простагландинов является основной (но не единственной) причиной гастропатии, обусловленной приемом НПВС. Поэтому назначение экзогенных простагландинов при язвах,

связанных с приемом НПВС, этиологически обоснованно.

Мизопростол существенно снижает риск язвообразования при приеме НПВС. Было проведено несколько клинических исследований, которые показали, что назначение синтетического аналога простагландина  $E_1$  больным на фоне приема НПВС предотвращает появление язв и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке. Метаанализ показал дозозависимый эффект препарата: сравнивали эффективность дозы 400 мкг (5 исследований; 2371 человек), 600 мкг (1 исследование; 928 человек) и 800 мкг (6 исследований; 2155 человек). Риск возникновения язвы в желудке был минимальным при приеме наиболее высокой дозы синтетического мизопростола —  $RR=1,18$ , 95% CI 0,11 — 0,28, тогда как при приеме 400 мкг он составил 0,38 (95% CI 0,30 — 0,49). Различия статистически достоверно, хотя результаты при приеме средней дозы достоверно не отличались от меньшей и большей дозы. Риск возникновения дуоденальной язвы не зависел от дозы ЛС.

Особое значение имеет исследование MUCOSA, которое показало, что ЛС предотвращает серьезные гастроинтестинальные проблемы, связанные с НПВС, — перфорацию язвы, кровотечение, сужение выходного отдела желудка. У больных ревматоидным артритом на фоне приема НПВС в течение 6 месяцев наблюдения удалось продемонстрировать снижение частоты этих осложнений на 40% при приеме мизопростола (25 случаев с осложнениями из 4404 больных) по сравнению с плацебо (42 случая с осложнениями из 4439).

Поэтому ЛС рассматривается как препарат **первой линии** для первичной профилактики осложнений НПВС-гастропатии, особенно при наличии факторов риска.



Как показало исследование OMNIUM достоверно более активны, чем мизопростол, при лечении желудочных язв, вызванных НПВС, и особенно при лечении дуоденальных язв. Интересно отметить, что заживление **гастродуоденальных эрозий** более активно происходит при применении синтетического аналога простагландина. Во второй фазе этого исследования изучалась возможность омепразола во вторичной профилактике эрозивно-язвенных поражений, вызванных НПВС. Больные, у которых зарубцевались эрозии или язвы в результате первой фазы, прошли повторную рандомизацию и были отобраны в сравнительные группы, за которыми наблюдали в течение 6 месяцев: ИПП превосходил мизопростол как препарат для вторичной профилактики НПВС-гастропатий. Однако если учитывать только возникновение **эрозий**, то мизопростол был более эффективен по сравнению с омепразолом или плацебо.

---

### Противопоказания и предостережения

---

Противопоказаниями служат гиперчувствительность к ЛС, тяжелые нарушения функции печени, артериальная гипотония, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, воспалительные заболевания кишечника, беременность (ЛС вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки и может спровоцировать выкидыш) и кормление грудью, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

---

### Взаимодействия

---

Антацидные ЛС снижают биодоступность, а ЛС, содержащие магний, повышают риск развития диареи.

---

### Побочные эффекты

---

Боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея (один из наиболее частых побочных эффектов), сокращения матки, нарушение менструального цикла, постменопаузальные вагинальные кровянистые выделения, кожная сыпь, головная боль. Крайне редко встречаются судороги.

---

### Литература

---

1. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. *Omeprazole versus misoprostol for NSIAD-induced ulcer management*. *N. Engl. J. Med.* 1998; v. 338; p. 727—734.
2. Rostom A., Maetzel A., Tugwell P., Wells G. *Ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology and treatment*. J. McDonald, A. Borroughs, B. Feagan *Evidence based gastroenterology and hepatology*. London. BMJ Books; 1999; p. 91—117.
3. Silverstain F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. *Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Ann. Intern. Med.* 1995; v. 123; p. 241—249.

# Глава 3. Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

## Указатель описаний ЛС

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:

Низатидин	856
Ранитидин	904
Ранитидин висмут цитрат	908
Роксатидин*	
Фамотидин	953
Циметидин	993

**Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов** — класс антисекреторных ЛС, механизм действия которых основан на конкурентном ингибировании рецепторов гистамина париетальной клетки.

Общий принцип химического строения H<sub>2</sub>-блокаторов одинаков, однако конкретные соединения отличаются друг от друга или от гистамина, например алифатическими радикалами. Циметидин содержит в качестве основы молекулы имидазольный гетероцикл, ранитидин является производным фурана, фамотидин и низатидин — тиазола.

Ранитидин висмут цитрат — комбинированное ЛС, созданное после установления патогенетической роли *H. pylori* для заболеваний верхних отделов ЖКТ, объединяющее антисекреторный эффект и антихеликобактерную активность.

## Механизм действия

Гистамин, стимулирующий желудочную секрецию, связываясь с H<sub>2</sub>-рецепторами париетальной клетки через G-белки, активизирует аденилатциклазу, в результате чего повышается внутриклеточный цАМФ. Затем происходит активизация протеинкиназ. Непосредственному секреторному ответу предшествует перемещение молекул протонной помпы из цитоплазмы на апикальную мембрану обкладочной клетки.

Механизм действия рассматриваемого класса ЛС основан на ликвидации эффекта гистамина при конкуренции с ним на уровне H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов обкладочной клетки. Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов “распознают” рецептор, но не способны его активировать и **вызвать формирование вторичных мессенджеров**.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов обладают сравнительно высокой

биодоступностью, величина которой максимальна у низатидина, роксатидина. Максимальные концентрации достигаются, как правило, в течение 1—2 часов после приема. Эти ЛС подвергаются частичной биотрансформации в печени; в значительном количестве (особенно при внутривенном введении) выводятся в неизменном виде почками. Таким образом, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов характеризуются смешанным (почечным и печеночным) клиренсом. У пациентов с почечной недостаточностью при нарушении функции печени, а также у пожилых людей клиренс снижается. Данный класс ЛС проникает через гематоэнцефалический барьер.

### Антисекреторный эффект

Эффективное подавление базальной и стимулированной кислотной продукции (при стимуляции не только гистамином, но и ацетилхолином, инсулином, кофеином и при приеме пищи) — важнейшее качество антагонистов  $H_2$ -рецепторов. Продолжительность антисекреторного эффекта этих ЛС составляет 4—8 часов (по данным некоторых авторов — 12 часов). Немаловажным качеством следует назвать ингибирующее влияние на **ночную кислотную продукцию**.

### Место в терапии

В 80-е гг. XX века блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина стали терапией выбора в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка. Их внедрение в клиническую практику привело к сокращению сроков заживления язвы и числа

госпитализаций по поводу этого заболевания в целом, позволило улучшить качество жизни тысяч больных язвенной болезнью. В настоящее время лидирующее положение в лечении кислотозависимых заболеваний принадлежит ИПП, которые превосходят антагонисты  $H_2$ -рецепторов гистамина по выраженности и продолжительности антисекреторного воздействия.

#### Показаниями к назначению служат:

- ГЭРБ с эзофагитом или без него;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в случае, когда признана оправданной тактика курсовой и поддерживающей терапии антисекреторными ЛС;
- синдром Золлингера—Эллисона;
- симптоматические и лекарственные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
- профилактика аспирационных пневмоний, возникающих в связи с рефлюксом содержимого желудка в пищевод (применяют перед общей анестезией за 4 ч до начала операции);
- кровотечения из верхних отделов ЖКТ, в том числе инъекционные формы;
- панкреатиты.

Ранитидин висмут цитрат признан базисным препаратом для схем терапии, направленной на уничтожение инфекции *H. pylori*, в качестве первого эрадикационного курса.

➤ См. ст.: “Хронический гастрит”, “Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки”.

Клинические исследования показали, что процент эрадикации *H. pylori* при использовании схем, основанных на ИПП, такой же, как и при назначении схем с ранитидин висмут цитратом. Другие блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов не рекомендуются для комбинированной терапии *H. pylori*.

## Противопоказания и предостережения

### Противопоказаниями служат:

- известная гиперчувствительность к данным ЛС;
- беременность и кормление грудью.

**С осторожностью применять** у детей до 12 лет, при заболеваниях печени и почек (доза должна быть уменьшена на 50—75%). Могут маскировать симптомы рака желудка, необходимо тщательное наблюдение за больными с нарастающей симптоматикой и пожилыми пациентами. Больным старше 75 лет следует корректировать дозу (особенно циметидина). Риск кардиотоксических эффектов повышен у больных с заболеваниями сердца, нарушениями функций печени и/или почек, при быстром внутривенном введении и применении высоких доз.

Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 25 мл/мин), острая порфирия, детский возраст являются дополнительными **противопоказаниями** для ранитидин висмут цитрата. Не применять более 16 недель в году.

## Взаимодействие

Лекарственные взаимодействия описаны с целым рядом ЛС:

- наркотические анальгетики (угнетение их метаболизма, повышение плазменных концентраций);
- анксиолитики и снотворные (угнетение метаболизма бензодиазепинов, повышение плазменных концентраций);
- антиаритмические (повышение плазменных концентраций амиодарона, прокаинамида, хинидина);

- макролиды (повышение плазменных концентраций эритромицина с увеличением риска токсичности);
- нейролептики (может усиливаться действие клозапина и хлорпромазина);
- противотуберкулезных (рифампицин — ускорение метаболизма циметидина, снижение его плазменных концентраций) и др.

## Побочные эффекты

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина редко оказывают серьезное побочное действие, будучи безопасными в широких пределах дозировок. Согласно обобщенным данным 189 клинических исследований ранитидина, у 26 000 пациентов, принимавших ЛС минимум 4 недели, нежелательные явления наблюдались с той же частотой, как и в группе плацебо. Изредка возникают головные боли, диспепсия, аритмия (только после быстрого внутривенного введения). По-видимому, только циметидин обладает антиандрогенным эффектом, проявляющимся обратимой гинекомастией и импотенцией у больных, принимающих это ЛС длительно в высоких дозах. Возможны диарея, изменение функциональных проб печени (иногда токсический гепатит), усталость, сыпь. Описаны острый панкреатит, брадикардия, гипотензия, атриовентрикулярные блокады, удлинение интервала Q—T, остановка сердца (при быстром внутривенном введении), спутанность сознания, депрессия и галлюцинации (особенно у больных в тяжелом состоянии или пожилого возраста), реакции гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, артралгия, миалгия, анафилактический шок) и нарушения со стороны системы крови (панцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения).

## Литература

---

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М.: ОАО "Издательство "Бионика", 2002; с. 63—67; 254.
2. Ивашкин В.Т. Реакция париетальных клеток желудка на стимуляцию гистамином и блокирование ранитидином. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* № 1, 1997; с. 45—48.
3. *Drug therapy for gastrointestinal and liver diseases.* Ed. by M.Farthing, A.Ballinger. Martin Dunitz. 2001; p. 12—14.
4. Mills J.G., Koch K.M., Webster C. et al. The safety of ranitidine in over a decade of use. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; v. 11; p. 129—137.

# Глава 4. Ингибиторы протонной помпы

## Указатель описаний ЛС

### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
<i>Ланзап</i>	800
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
<i>Омес</i>	868
<i>Ромесек</i>	918
<i>Ультоп</i>	947
Пантопразол*	
Рабепразол	903
<i>Париет</i>	881
Эзомепразол	1002
<i>Нексиум</i>	860

**Ингибиторы протонной помпы (ИПП)** — класс антисекреторных лекарственных препаратов, производных бензимидазола, образующих ковалентные связи с молекулой ( $H^+$ ,  $K^+$ )-АТФазы париетальной клетки, что приводит к прекращению переноса ионов водорода в просвет желез желудка.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. Внедрение в медицинскую практику этого сравнительно нового класса препаратов (омепразол появился на рынке в 1988 г.) значительно улучшило прогноз при заболеваниях, обусловленных избыточной продукцией кислоты в желудке (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера—Эллисона, НПВС-гастропатия, функциональная диспепсия). Все ИПП являются производными бензимидазола, отличающимися друг от друга структурой радикалов. Для них характерен одинаковый механизм действия. Различия относятся преимущественно к фармакокинетике.

## Механизм действия

Секреция соляной кислоты париетальными клетками обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса — ( $H^+$ ,  $K^+$ )-АТФазы. Активированные молекулы ( $H^+$ ,  $K^+$ )-АТФазы встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и, используя энергию АТФ, переносят ионы водорода из клетки в просвет железы, где они обмениваются на ионы калия из внеклеточного пространства. Благодаря градиенту концентраций ионов калия из цитозоля париетальной клетки выходят ионы хлора и в просвете секреторного канальца появляется соляная кислота. В результате создается существенный концентрационный градиент ионов водорода и устанавливается значительная разница pH между цитозолем париет-

тальной клетки (рН 7,4) и просветом секреторного канала (рН ~ 1).

ИПП являются слабыми основаниями, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости от молекулы-мишени — протонной помпы, где происходит их протонирование и превращение в активную форму — тетрациклический сульфенамид. Для активации бензимидазолов необходимы кислые значения рН, которые были бы ниже рК для азота пиридинового кольца.

Рабепразол переходит в активную форму в более широком диапазоне рН и быстрее, чем омепразол, лансопразол или пантопразол, что обуславливает более раннее угнетение (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы.

Положительно заряженный тетрациклический сульфенамид не способен проникать через мембраны и поэтому не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. Он образует прочные ковалентные связи с определенными участками (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы, блокирует конформационные переходы фермента и “выключает” его из работы.

Угнетение (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы ИПП необратимо. Для того чтобы париетальная клетка возобновила секрецию кислоты, необходимы вновь синтезированные протонные помпы, свободные от связи с ИПП.

Продолжительность антисекреторного эффекта обусловлена скоростью обновления протонных помп. Поскольку синтез (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы происходит довольно медленно (половина молекул обновляется за 30—48 ч), продукция кислоты подавляется на длительное время. При первом приеме ИПП не удается достичь максимального антисекреторного эффекта, так как в этом случае ингибируются не все молекулы (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-

АТФазы, а только находящиеся на секреторной мембране. Полностью антисекреторный эффект реализуется, когда поступающие из цитозоля париетальной клетки молекулы протонной помпы встраиваются в секреторную мембрану и вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата.

## Антисекреторный эффект

Антисекреторная активность ИПП определяется:

- количеством молекул активной (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФазы, скоростью их обновления;
- площадью под кривой зависимости концентрации в крови от времени (AUC — area under curve), которая в свою очередь зависит от биодоступности и дозы препарата.

При однократном приеме ИПП наблюдается дозозависимое угнетение желудочной секреции. Например, омепразол в дозе 20 мг через 1—4 ч после введения снижает стимулированную продукцию кислоты на 36%. Происходит также снижение объема желудочной секреции. Этот эффект носит дозозависимый и обратимый характер — через 2—3 суток показатели секреции возвращаются к исходному уровню.

При повторном приеме ИПП происходит нарастание антисекреторного эффекта в течение четырех дней со стабилизацией на пятый день (см. “Механизм действия”). При этом наблюдается существенное повышение внутрижелудочного рН на протяжении суток.

ИПП превосходят по силе и продолжительности антисекреторного эффекта блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина. В сравнительном исследовании на 7-е сутки лечения базальная и стимулированная продукция кислоты уменьшалась на 98% и 80% соответственно при примене-

Таблица 4.1 Показатели фармакокинетики ИПП

Препараты	Дозы, мг	Путь введения	F, %	AUC, $\mu\text{моль/л} \cdot \text{ч}^*$	T <sub>1/2</sub> , ч	T <sub>max</sub> , ч	Выделение
Омепразол	20	Внутрь, в/в	30—65	1,11—2,23	0,5—1	0,5—3,5	С мочой 77% С калом 18—23%
Эзомепразол	40	Внутрь	64—89	4,32—11,21	1,2	1—2	С мочой 80% С калом 20%
Лансопразол	30	Внутрь	80—85	5,01	1,3—1,7	1,7	С мочой 14—23% С калом 75%
Рабепразол	20	Внутрь	52	2,12	1,0—2,0	2,0—5,0	С мочой 90% С калом 10%
Пантопразол	40	Внутрь	77	9,93	1,0—1,9	1,1—3,1	С мочой 71—80% С калом 18%

\* Площадь под кривой зависимости концентраций в крови от времени

нии омепразола (30 мг/сут) и на 50% и 25% соответственно при использовании ранитидина (150 мг/сут).

## Фармакокинетика

### См. табл. 4.1.

После приема внутрь ИПП всасываются в тонкой кишке и до поступления в общий кровоток подвергаются метаболизму в печени. Метаболиты выводятся с мочой и калом (примерно в пропорции 4:1).

ИПП распределяются главным образом внеклеточно и имеют небольшой объем распределения. ИПП избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки, где концентрация активного вещества в 1000 раз выше, чем в крови.

## Место в терапии

### Заболевания, для лечения которых применяют ИПП

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Синдром Золлингера—Эллисона, в

том числе в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии.

- Функциональная диспепсия.
- Гастропатия, индуцированная приемом НПВС.
- Заболевания и состояния, являющиеся показаниями к эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*.

Степень и продолжительность повышения значений pH являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальными условиями для заживления язвы двенадцатиперстной кишки является поддержание  $\text{pH} > 3$  в течение 18 ч/сут, для заживления рефлюкс-эзофагита —  $\text{pH} > 4$ , для эрадикации инфекции *H. pylori* —  $\text{pH} > 5$ . Блокаторы  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина уступают ИПП в силу более выраженного антисекреторного эффекта последних, позволяющего достигать оптимальных значений pH при лечении кислотозависимых заболеваний.

ИПП позволяют добиться заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме стандартной дозы один раз в сутки. Они признаны наилучшими средствами для лечения гастро-



эзофагеальной рефлюксной болезни, включая тяжелый рефлюкс-эзофагит. ИПП эффективны для лечения функциональной диспепсии, особенно при язвенно-подобном варианте синдрома. ИПП являются препаратами выбора при синдроме Золлингера—Эллисона. ИПП успешно применяют при НПВС-гастропатиях. При заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать тройные схемы на основе ИПП. Повышение и фиксирование  $pH > 5$  достаточны для синергического действия ИПП и двух антибиотиков в уничтожении *H. pylori*.

### Противопоказания и предостережения

- Беременность.
- Гиперчувствительность к ИПП.
- Кормление грудью.
- Возраст до 14 лет.

До начала терапии следует исключить злокачественное новообразование, так как ИПП маскируют симптоматику рака желудка и затрудняют постановку диагноза.

**Беременность.** У ограниченного числа беременных женщин с тяжелым рефлюкс-эзофагитом поддерживающая терапия омепразолом не оказывала каких-либо отрицательных влияний на плод.

**Гериатрия.** Коррекция дозы не требуется.

**Нарушение функции печени.** Коррекция дозы не требуется, хотя при печеночной недостаточности замедляется метаболизм омепразола, лансопризола, пантопризола и рабепразола.

**Нарушение функции почек.** Коррекция дозы не требуется.

### Взаимодействия

ИПП метаболизируются в печени с участием цитохрома P450, поэтому могут конкурировать за ферменты с другими лекарственными средствами (табл. 4.2). Однако эти взаимодействия, как правило, не имеют существенного клинического значения. Тем не менее рекомендуется тщательное наблюдение при одновременном применении омепразола с фенитоином или пероральными антикоагулянтами. Исключение составляет рабепразол, который метаболизируется в значительной степени неферментным путем (минуя систему цитохрома P450). Как следствие, рабепразол, в отличие от других ИПП, практически не взаимодействует с другими препаратами, метаболизирующимися через данный фермент.

Лекарственные взаимодействия могут быть также обусловлены влиянием ИПП на интрагастральную кислотность. Всасывание ряда препаратов (неустойчивых в кислой среде, слабых оснований или слабых кислот, pH-зависимых лекарственных форм) зависит от уровня pH в желудке. Увеличение абсорбции дигоксина, нифедипина, ацетилсалициловой кислоты, мидазолама, диданозина, метадона и панкреатических ферментов и уменьшение всасывания солей железа и цианокобаламина обычно не приводит к выраженным изменениям эффективности или переносимости препаратов.

### Побочные эффекты

Побочные эффекты ИПП развиваются редко и в большинстве случаев носят легкий и обратимый характер.

**Таблица 4.2 Лекарственные взаимодействия ИПП**

<b>Препараты</b>	
Кетоконазол Итраконазол	Уменьшение всасывания противогрибковых препаратов Избегать совместного применения
Фенитоин	Повышение концентраций в крови и усиление эффектов фенитоина под влиянием омепразола (возможно, лансопразола). Мониторировать побочные эффекты
Пероральные антикоагулянты	Повышение концентраций в крови и усиление эффектов антикоагулянтов под влиянием омепразола (возможно, лансопразола). Мониторировать концентрации антикоагулянтов в крови или протромбиновое время
Диазепам	Угнетение метаболизма диазепама под влиянием омепразола (возможно усиление эффекта). Мониторировать побочные эффекты
Дигоксин	Возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови. Мониторировать побочные эффекты. Избегать совместного применения с рабепразолом
Пероральные контрацептивы Теofilлин	Возможно ускорение метаболизма под влиянием лансопразола Специальных рекомендаций не разработано Небольшое увеличение клиренса теофиллина под влиянием лансопразола Некоторым пациентам может потребоваться коррекция дозы теофиллина при назначении или отмене лансопразола
ЛС, угнетающие функцию костного мозга	Возможно усиление лейкопенических и/или тромбоцитопенических эффектов под влиянием омепразола. Мониторировать картину крови

ИПП вызывают обратимую гипергастринемию, обусловленную реакцией G-клеток на повышение внутрижелудочного уровня pH (кислотная продукция регулируется по механизму отрицательной обратной связи). Гипергастринемия является ожидаемым физиологическим эффектом и даже при длительном приеме препаратов не приводит к клинически значимой гиперплазии ECL-клеток. Применение ИПП не сопряжено с повышенным риском атрофического гастрита, кишечной метаплазии и аденокарциномы желудка.

#### **Редкие побочные эффекты, требующие внимания**

##### **Кожа:**

- токсический эпидермальный некролиз;
- синдром Стивенса—Джонсона;
- многоформная эритема;
- ангионевротический отек;
- крапивница.

**Желудочно-кишечный тракт** — синдром избыточного роста бактерий.

##### **Кровь:**

- анемия;
- агранулоцитоз;
- гемолитическая анемия;
- лейкоцитоз;
- нейтропения;
- панцитопения;
- тромбоцитопения;
- протеинурия.

**ЦНС** — депрессия.

##### **Мочеполовая система:**

- гематурия;
- протеинурия;
- инфекции мочевыводящих путей.

##### **Печень:**

- повышение уровня aminотрансфераз;
- очень редко лекарственный гепатит, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия.

##### **Другие:**

- боль в груди;
- бронхоспазм;

- нарушение зрения;
- периферические отеки.

- атралгия;
- слабость.

**Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят больного или продолжаются в течение длительного времени**

**Кожа:**

- сыпь;
- зуд.

**Желудочно-кишечный тракт:**

- сухость во рту;
- диарея;
- запор;
- боли в животе;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;
- отрыжка.

**ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- сонливость.

**Другие:**

- миалгия;

**Литература**

1. Лопина О.Д. Физиология протонной помпы. Росс. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт., № 5; 1997; с. 91—96.
2. Ивашкин В.Т., Лопина О.Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под редакцией В.Т. Ивашкина. М.: Изд. "МЕДпресс-информ", 2002; с. 5—35.
3. Vanderhoff В.Т., Tashboub R.M. Proton pump inhibitors: an update. Amer. Family Physician, 2002; v. 66; p. 273—280.
4. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz, 1998; p. 368.
5. Olbe L. Proton pump inhibitors. Basel, Birkhauser Verlag, 1999.



## Новейший ингибитор протонной помпы — Эзомепразол: эволюция в лечении "кислотозависимых" заболеваний

**Нексиум®** (эзомепразол) — это S-изомер омепразола. Нексиум® — новейший ингибитор протонной помпы, созданный благодаря революционной технологии стереоселективного синтеза как единственный оптический изомер. Клиренс Нексиума® ниже, чем у омепразола, а его биодоступность на каждый мг вещества су-

щественно выше. Повышенная биодоступность Нексиума® приводит к лучшему контролю кислотной продукции и в конечном счете к лучшим клиническим результатам.

Клинические исследования эффективности Нексиума® были ориентированы на наиболее перспективные под-

Название исследования	Число пациентов в исследовании	Основные результаты
<b>Эффективность и безопасность эзомепразола по сравнению с омепразолом при эрозивном эзофагите</b> ■ J.E. Richter et al., 2001 ■ P.J. Kahrilas et al., 2000	n=2425 n=1960	Эзомепразол 40 мг более эффективен, чем омепразол 20 мг в заживлении эрозивного эзофагита и купировании изжоги у большего числа больных в более ранние сроки
<b>Эффективность и безопасность эзомепразола по сравнению с лансопразолом при эрозивном эзофагите (EAAZE)</b> ■ D.O.Castell et al., 2002	n=5241	Эзомепразол 40 мг более эффективен, чем лансопразол 30 мг в заживлении эрозивного эзофагита, независимо от степени тяжести эзофагита и в купировании изжоги у большего числа больных в более ранние сроки
<b>Эффективность и безопасность эзомепразола в качестве поддерживающей терапии при эрозивном эзофагите (плацебо-контролируемые)</b> ■ D.A. Johnson et al., 2001 ■ N.D. Vakil et al., 2001	n=318 n= 375	Эзомепразол в дозе 20 мг эффективен в поддержании ремиссии у больных с рефлюкс-эзофагитом
<b>Эффективность и безопасность эзомепразола и лансопразола в качестве поддерживающей терапии при эрозивном эзофагите (Metropole)</b> ■ K. Lauritsen et al., 2003	n=1236	Эзомепразол 20 мг поддерживает состояние клинической и эндоскопической ремиссии у большего числа больных с рефлюкс-эзофагитом, чем лансопразол 15 мг в течение всего периода поддерживающей терапии
<b>Эффективность эзомепразола в длительном лечении эндоскопически негативной рефлюксной болезни в режиме “по требованию” (плацебо-контролируемые)</b> ■ N.J. Talley, K. Lauritsen et al., 2001 ■ N.J. Talley, T.L. Venables et al., 2002	n=342 n=721	Эзомепразол 20 мг при приеме в режиме “по требованию” обеспечивает эффективный контроль над симптоматикой эндоскопически негативной рефлюксной болезни
<b>Эффективность и безопасность однедельной тройной эрадикационной терапии на основе эзомепразола при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки</b> ■ S. Veldhuyzen van Zanten et al., 2001	n=448	Однедельная тройная терапия на основе эзомепразола 40 мг (в сочетании с амоксициллином 2000 мг/сут и кларитромицином 1000 мг/сут) приводит к эрадикации <i>H. pylori</i> в 90% случаев
■ Z. Tulassay et al., 2001	n=446	<b>Для успешного заживления язвы двенадцатиперстной кишки достаточно семидневного курса эрадикационной терапии на основе эзомепразола без последующей монотерапии антисекреторными средствами</b>

ходы в лечении кислотозависимых заболеваний. Краткий обзор основных клинических исследований, отвечаю-

щих требованиям медицины, основанной на доказательствах, представлен в таблице.

## Глава 5. Средства, повышающие тонус и стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта

### Указатель описаний ЛС

#### Средства, регулирующие моторику ЖКТ (антагонисты дофаминовых рецепторов):

Бромоприд	
Диметпрамид	
Домперидон	765
Мотилак	840
Мотилиум	841
Метоклопрамид	827

#### Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (агонисты ацетилхолина)

Ацеклидин	
Ацетилхолин	
Галантамин	
Дистигмина бромид	
Неостигмина метилсульфат	
Пиридостигмина бромид	
Тегасерод	
Физостигмин	
Церулетид**	
Цизаприд	981

### Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (агонисты ацетилхолина)

Нарушения двигательной функции кишечника разнообразны по этиологии и существенно различаются по степени выраженности — от легкого атонического запора до паралитической кишечной непроходимости. Выраженный парез кишечника приводит к значительным нарушениям общего состояния больного и требует коррекции водно-электролитных расстройств.

Активирующее влияние на моторику ЖКТ посредством разных механизмов действия могут оказывать несколько групп ЛС (прокинетика, слабительные ЛС, желчегонные ЛС, комбинированные ферментные препараты, содержащие желчь, и некоторые другие). В данном разделе рассматриваются наиболее эффективные стимуляторы перистальтики кишечника, применяемые при тяжелых ее нарушениях — ЛС из группы агонистов ацетилхолина.

### Механизм действия

Агонисты ацетилхолина по механизму действия подразделяются на прямые М- и Н-холиномиметики (синтетический аналог ацетилхолина — ацетилхолина хлорид), прямые М-холиномиметики, сходные по химической структуре с ацетилхолином и непосредственно стимулирующие М-холинорецепторы (ацеклидин), непрямые М-холиномиметики, вызывающие выделение ацетилхолина из нервных окончаний в синаптическую щель (церулетид, цизаприд) и обратимые ингибиторы холинэстеразы (антихолинэстеразные ЛС), временно инактивирующие этот фермент и препятствующие распаду ацетилхолина (физостигмин, дистигмина бромид,

галантамин, неостигмина моносульфат, пиридостигмина бромид). Все они обладают способностью повышать тонус и усиливать сокращения кишечника.

Церулетид близок по структуре к холецистокинину и гастрину II. Он вызывает высвобождение ацетилхолина преимущественно из клеток, чувствительных к холецистокинину (желчный пузырь, поджелудочная железа, кишечник).

Цизаприд возбуждает серотониновые (5-НТ<sub>4</sub>) рецепторы, повышает выделение ацетилхолина преимущественно из окончаний холинергических нервов брыжеечного сплетения, стимулирует выработку гастроинтестинального пептида мотилина, повышает тонус нижнего эзо-

фагеального сфинктера, ускоряет продвижение пищи по пищеводу и ее эвакуацию из желудка и двенадцатиперстной кишки, усиливает сократительную активность желчного пузыря и перистальтику кишечника. По фармакологическим эффектам он близок к прокинетикам — метоклопрамиду и домперидону, однако по механизму действия (стимуляция высвобождения ацетилхолина) существенно отличается от этих ЛС (стимулирующих дофаминовые рецепторы).

Тегасерод\* обладает сходным механизмом действия, селективно стимулируя 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы, расположенные в стенках пищеварительного тракта, и вызывая высвобождение ацетилхолина.

**Таблица 5.1 Некоторые фармакокинетические свойства М-холиномиметиков и антихолинэстеразных средств**

ЛС	Путь введения	Абсорбция из ЖКТ	F, %	T <sub>макс</sub> , ч	СБ, %	Проникновение через ГЭБ	T <sub>1/2</sub>	Cl, мл/мин	Биотрансформация	Экскреция
Ацетилхолина хлорид	П/к, в/м	Низкая				Плохое			+	В виде метаболитов
Цизаприд	Внутрь, в/в	Высокая	35—40	1—2	97,5—98%	Хорошее	6—12 ч (п/о), 20 ч (в/в)	100	+	90% в виде метаболитов с мочой и калом
Тегасерод*	Внутрь	Высокая	11	1—1,3		Плохое	11 ч		+	2/3 с калом, 1/3 с мочой
Дистигмина бромид	Внутрь, в/м					Плохое			+	В виде метаболитов с мочой
Неостигмина метилсульфат	Внутрь, п/к	Низкая		0,5 (в/м), 1—2 (п/о)	15—25	Плохое	51—90 мин		+	50% в неизменном виде и 30% в виде метаболитов с мочой
Пиридостигмина бромид	Внутрь, п/к, в/м, в/в		8—20	1,5—3 ч (п/о)		Плохое	1,5 ч (в/в), 2,5 ч (п/о)		+	В виде неактивных метаболитов с мочой

Данное ЛС ускоряет опорожнение желудка, перистальтику тонкой и толстой кишки и повышает чувствительность прямой кишки к растяжению.

---

## Фармакокинетика

---

Фармакокинетические свойства основных ЛС приведены в табл. 5.1.

---

## Место в терапии

---

ЛС, стимулирующие перистальтику кишечника, назначаются для лечения паралитической кишечной непроходимости, послеоперационного пареза кишечника, атонических запоров, атонии желудка, а также при мегаколоне. Кроме того, они используются для облегчения рентгенологического исследования пищевода, желудка и кишечника (для сокращения времени, необходимого для качественного контрастирования тонкой кишки и улучшения рельефности изображения), в том числе для выявления ахалазии пищевода, обусловленной парасимпатической денервацией. Церулетид применяется также при холецисто- и холангиографии, исследовании функции поджелудочной железы. Ацетилхолина хлорид в качестве ЛС в настоящее время почти не применяется, физостигмин используется в основном в глазной практике. Системное применение большинства ЛС этой группы ограничено в связи с выраженными холинергическими побочными эффектами. При послеоперационном парезе кишечника часто назначается парентеральное введение неостигмина метилсульфата, галантамина или ацеклидина. Пиридостигмин по сравнению с неостигмином несколько менее активен, но действует более продолжительно. Цизаприд рекомендован

в качестве прокинетики (ЛС, регулирующего моторику ЖКТ) при желудочно-пищеводном и дуодено-гастральном рефлюксах, послеоперационном (связанным с ваготомией или резекцией желудка), диабетическом, медикаментозном и идиопатическом гастропарезе, анорексии, синдроме срыгивания у новорожденных, гипомоторной дискинезии желчного пузыря, постхолецистэктомическом синдроме, хронических запорах. Тегасерод\* является новейшим ЛС этой группы, и в России он пока не зарегистрирован. Так же как и цизаприд, он показан при запорах, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Изучается возможность применения тегасерода в качестве прокинетики при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропарезе, функциональной диспепсии, синдроме кишечной псевдообструкции.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Для большинства ЛС этой группы противопоказаниями являются бронхиальная астма, шок, артериальная гипотензия, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность II—III стадии, стенокардия, инфаркт миокарда, тяжелый атеросклероз, гиперацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, острая хирургическая абдоминальная патология, механическая кишечная непроходимость, обструктивный холедохолитиаз, механическая желтуха, острый панкреатит, кишечная, печеночная или почечная колика, механическая обструкция мочевыводящих путей, тяжелая почечная недостаточность, эпилепсия, клонические и тонические судороги, тетания, гиперкинезы, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, ти-

реотоксикоз, ирит, беременность, кормление грудью, гиперчувствительность к данным ЛС.

Цизаприд противопоказан при желудочно-кишечных кровотечениях, перфорации желудка или кишечника, механической кишечной непроходимости, повышенной чувствительности к нему, беременности, кормлении грудью, а также у недоношенных детей в возрасте до трех месяцев.

---

## Взаимодействия

---

Фармакологические эффекты агонистов ацетилхолина уменьшаются при одновременном применении М-холинолитиков, ганглиоблокаторов, адреномиметиков, новокаинамида, местных анестетиков, антигистаминных ЛС, нейролептиков (производные фенотиазина, хлорпротиксен, клозапин), трициклических антидепрессантов, противоэпилептических и противопаркинсонических ЛС, глюкокортикоидов и некоторых антибиотиков, особенно аминогликозидов. При назначении вместе с бета-адреноблокаторами развивается выраженная брадикардия. Галотан усиливает побочные явления. При сочетании с хинидином возможно трепетание желудочков. М-холиномиметики и антихолинэстеразные ЛС усиливают действие наркотических анальгетиков, деполаризирующих миорелаксантов, ослабляют действие недеполаризирующих миорелаксантов, являются антагонистами морфина и его структурных аналогов в отношении угнетающего влияния на дыхательный центр. Цизаприд повышает всасывание и усиливает эффекты  $H_2$ -гистаминоблокаторов, парацетамола, антикоагулянтов, бензодиазепинов, этанола. Циметидин увеличивает абсорбцию цизаприда. Ингибиторы изо-

фермента 3A4 системы цитохрома P-450 (кетоконазол, миконазол, итраконазол, флуконазол, эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, ритонавир, индинавир, нефазодон) повышают концентрацию цизаприда в плазме крови и увеличивают риск фатальных сердечных аритмий.

---

## Побочные эффекты

---

Побочные эффекты ЛС этой группы являются проявлением их холинергического (преимущественно М-холиномиметического) действия: гиперемия лица, потливость, бронхоспазм, одышка, брадикардия, сердечные аритмии, атрио-вентрикулярная блокада, снижение АД, боли в сердце, гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боли в животе, учащенные мочеиспускания, менструальноподобные кровотечения (при функциональной аменорее), головная боль, головокружение, тревожность, спутанность сознания, обморок, вялость, сонливость, слезотечение, миоз, нарушение аккомодации. Возможны также Н-холиномиметические побочные эффекты: мышечная слабость, тремор, подергивание мышц языка и скелетной мускулатуры, судороги, дизартрия, артралгия, диспноэ, угнетение дыхания. Иногда развиваются аллергические реакции (сыпь, зуд).

Преимуществом цизаприда и тегасе-рода является меньшая выраженность системных холиномиметических эффектов, в частности стимуляции желудочной секреции. Это объясняется избирательностью их действия на рецепторы кишечной стенки. В ряде случаев цизаприд может вызывать отеки, нарушения сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию и аритмию, мерцание и фибрилляцию



желудочков), тошноту, рвоту, гиперферментемию, гепатит, учащенные мочеиспускания, головную боль, головокружение, сонливость, миалгию, судороги, тремор, экстрапирамидные расстройства, нарушения кроветворения (тромбоцитопению, апластическую анемию, панцитопению), гинекомастию и галактоорею (редко), аллергические ре-

акции. Наиболее частым побочным эффектом тегасерода является диарея (10% случаев). Реже встречаются тошнота, метеоризм, боли в животе, головная боль. Важно, что в отличие от других прокинетики, в частности цизаприда, тегасерод не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему и не удлиняет интервал QT.

## Средства, регулирующие моторику ЖКТ (антагонисты дофаминовых рецепторов)

ЛС данной группы относятся к прокинетикам и оказывают лечебный эффект при нарушениях моторики ЖКТ, преимущественно его верхних отделов, а также центральное противорвотное действие. К ним относятся сходные по химической структуре ЛС: бромоприд, диметпрамид, домперидон и метоклопрамид.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

ЛС, регулирующие моторику ЖКТ, являются специфическими антагонистами дофаминовых ( $D_2$ ) рецепторов (центральными дофаминолитиками). Они ингибируют хеморецепторы триггерной зоны ствола мозга, уменьшают чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатические нервы оказывают влияние на тонус и моторику пищеварительного тракта. Метоклопрамид частично блокирует также серотониновые ( $5\text{-HT}_3$ ) рецепторы. Домперидон также влияет на дофаминовые рецепторы в триггерной зоне головного мозга, но оказывает преимущественно периферическое действие.

ЛС, регулирующие моторику ЖКТ, предотвращают изжогу, устраняют икоту, аэрофагию, отрыжку, тошноту, рвоту, дискомфорт в эпигастрии, желудочно-пищеводный рефлюкс и регургитацию за счет увеличения тонуса сфинктера пищевода в состоянии покоя и ускоряют прохождение пищи по пищеводу и удаление заброшенного в пищевод желудочного сока благодаря увеличению амплитуды его перистальтических сокращений. Они повышают тонус гладкой мускулатуры желудка, ускоряют опорожнение желудка в двенадцатиперстную кишку путем расслабления сфинктера привратника, предотвращения расслабления тела желудка и повышения двигательной активности его антрального отдела и верхних отделов тонкой кишки, препятствуют пилорическому и дуоденогастральному рефлюксу и расслабляют луковицу двенадцатиперстной кишки. Кроме того, эти ЛС уменьшают спазм сфинктера Одди, не изменяя его тонус, нормализуют моторику желчного пузыря и облегчают отхождение желчи.

### Фармакокинетика

Метоклопрамид после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Частично

подвергается пресистемной элиминации. Биодоступность 65—95% (в среднем 75—80%). Максимальная концентрация создается через 30—120 мин. На 13—30% связывается с белками плазмы. Объем распределения — 3,5 л/кг. Проникает в цереброспинальную жидкость, через плаценту и в материнское молоко. В небольшой степени подвергается биотрансформации в печени путем связывания с глюкуроновой и серной кислотами. Экскретируется почками (85% дозы за 72 ч) как в неизмененном виде (30%), так и в виде метаболитов. Остальная часть дозы выводится с калом.  $T_{1/2}$  2—6 ч, при почечной недостаточности — 14 ч.

Действие метоклопрамида начинается через 20—60 мин после приема внутрь, через 10—15 мин после в/м инъекции и через 1—3 мин после в/в введения. Продолжительность действия зависит от способа введения и составляет от 0,5—3 ч (ускорение эвакуации содержимого желудка) до 6—12 ч (противорвотное действие).

Домперидон хорошо всасывается из ЖКТ, но подвергается биотрансформации первого прохождения в стенке кишки и печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования, поэтому биодоступность низкая — 15%. При сниженной кислотности желудочного сока и приеме после еды абсорбция замедляется и уменьшается. Максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. СБ — 90—93%. Метаболизируется в печени. Экскретируется с фекалиями (66%) и с мочой (31—33%). В неизмененном виде выводится 10% и 1% дозы соответственно.  $T_{1/2}$  7—9 ч. Элиминация препарата при выраженной почечной недостаточности замедляется. Преимуществом по сравнению с метоклопрамидом является то, что домперидон не проникает через ГЭБ.

---

## Место в терапии

---

Прокинетика из группы антагонистов дофаминовых рецепторов применяются при тошноте и рвоте, связанных с нарушением диеты, ранним токсикозом беременных, инфекционными болезнями, заболеваниями печени и почек, инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, черепно-мозговой травмой, наркозом, лучевой терапией, побочным действием ЛС (цитостатиков, антибиотиков, наркотических анальгетиков, сердечных гликозидов, дофаминиметиков и др.). Они не действуют на рвоту вестибулярного генеза. Предупреждают рвоту и ускоряют перистальтику при эндоскопических и рентгеноконтрастных исследованиях. Данные ЛС используются также в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии, диабетического гастропареза, ахалазии пищевода, дискинезии желчевыводящих путей, послеоперационных парезах кишечника и метеоризме. Они более эффективны при язвенной болезни желудка, чем двенадцатиперстной кишки.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Антагонисты дофаминовых рецепторов противопоказаны при желудочно-кишечном кровотечении, перфорации желудка или кишечника, механической кишечной непроходимости, эпилепсии, болезни Паркинсона и других экстрапирамидных расстройствах, глаукоме, феохромоцитоме, пролактин-секретирующей опухоли гипофиза, раке молочной железы, гиперпролактинемии, беремен-

ности, кормлении грудью, у детей до 1 года, при повышенной чувствительности к ЛС данной группы, а также после операций на желудке и кишечнике (таких как пилоропластика и наложение кишечного анастомоза), поскольку энергичные мышечные сокращения препятствуют заживлению швов.

## Взаимодействия

Метоклопрамид усиливает всасывание ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, этанола, диазепама, солей лития, леводопы, ампициллина, тетрациклина, пропранолола, уменьшает всасывание дигоксина и циметидина, усиливает действие этанола и снотворных на ЦНС, повышает эффективность терапии  $H_2$ -гистаминоблокаторами. Нейролептики повышают риск возникновения экстрапирамидных расстройств под действием метоклопрамида. Метоклопрамид нельзя применять вместе с противопаркинсоническими ЛС.

Антисекреторные ЛС ( $H_2$ -гистаминоблокаторы) и антациды снижают биодоступность домперидона, а М-холинолитики — уменьшают его влияние на эвакуаторную функцию желудка и перистальтику кишечника.

## Побочные эффекты

ЛС данной группы обычно хорошо переносятся. В некоторых случаях, особенно при использовании метоклопрамида, возможны нежелательные эффекты со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, утомляемость, сонливость, беспокойство, растерянность, страх, депрессия, шум в ушах. Со стороны ЖКТ описаны сухость во рту, жажда, желудочная колика, запор или диарея. У отдельных

больных встречаются агранулоцитоз, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница). Метоклопрамид, блокируя дофаминовые рецепторы в ЦНС, даже при однократном применении иногда может вызывать экстрапирамидные расстройства у детей и лиц молодого возраста — гиперкинетико-дистонические явления (мышечный гипертонус, спазм лицевой и экстраокулярной мускулатуры, тризм, спастическая кривошея, опистотонус, высовывание языка, бульбарный тип речи, гиперкинезы), которые самостоятельно проходят после отмены ЛС. У пожилых людей при длительном применении метоклопрамида экстрапирамидные нарушения проявляются симптомами паркинсонизма (мышечная ригидность, дрожание, дискинез). Экстрапирамидные расстройства могут возникать и при передозировке домперидона. Метоклопрамид, стимулируя секрецию альдостерона, способствует задержке натрия, возникновению отеков и выведению калия. Домперидон, а также метоклопрамид и остальные блокаторы дофаминовых рецепторов стимулируют выделение пролактина гипофизом и в редких случаях вызывают повышение уровня пролактина в плазме крови, галакторию, гинекомастию, нарушение менструального цикла.

## Литература

1. Легеза В.И., Шагоян М.Г., Фуксон В.И. Использование противорвотных средств при химиотерапии онкологических больных. *Вопр. онкол.* № 9; 1987; с. 3—9.
2. Рабухина Н.А. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с применением фармакологических препаратов. М., 1971.
3. Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Цизаприд и другие прокинетические сред-

- ства в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Терапевт. архив.* № 2, 1995; с. 58—61.
4. Современные методы исследований в гастроэнтерологии. Под ред. В.Х. Василенко. М., 1971; с. 269—295.
  5. Хаджамирова В.С., Фомина И.Г., Лидский П.И. Лечение метоклопрамидом (реглан) диспепсии у больных инфарктом миокарда и недостаточностью сердца. *Клин. мед.* № 6, 1980; с. 27—30.
  6. Шептулин А.А., Мурадов Н.Н. Новый прокинетический препарат цисаприд: фармакологические свойства и возможности клинического применения. *Клин. мед.* № 7, 1997; с. 53—56.
  7. Шептулин А.А. Прокинетический препарат мотилиум. *Клин. мед.* № 11, 1997; с. 48—50.
  8. Фролькис А.В. Прокинетические средства (прокинетики) в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. архив.* № 2, 1998; с. 69—72.
  9. Brogden R., Carmine A., Heel R. et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs.* 1982; v. 24: p. 360—400.
  10. Coordinax (Cisapride). An original oesophageal, gastric and intestinal prokinetics. Janssen Pharmaceutica, 1988; p. 1—31.
  11. Corsetti M., Tack J. Tegaserod: a new 5-HT<sub>4</sub> agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* №. 8, 2002; v. 3; p. 1211—1218.
  12. Galligan J.J. Motility and pharmacologic therapies. *Schuster Atlas of Gastro-intestinal Motility in Health and Disease.* Ed. M.M. Schuster, M.D. Crowell. K.L. Koch. London. 2002; p. 399—411.

## Глава 6. Препараты пищеварительных ферментов

### Указатель описаний ЛС

#### Препараты панкреатических ферментов:

Панкреатин	873
Мезим форте	844
Мезим форте 10000	845

Панкреатин/желчи  
компоненты/  
гемицеллюлаза

Фестал 956

Панкреатин  
в микрогранулированной  
форме, покрытый  
энтеросолюбильной  
оболочкой

#### Препараты пищеварительные ферментов различного происхождения:

Нигедаза  
Ораза  
Солизим

#### Препараты протеолитических ферментов желудка:

Абомин  
Бетаин-пепсин  
Желудка слизистой  
свиной экстракт  
Желудочный сок  
Пепсин

В работе органов пищеварения важную роль играют ферменты, действующие на различных уровнях (желудок, двенадцатиперстная, тощая и подвздошная кишки). При хроническом атрофическом гастрите наблюдается ферментная недостаточность желудка, возникающая обычно позднее, чем недостаточность продукции HCl. В большинстве случаев она носит стойкий характер, требует заместительной терапии различными ЛС, **содержащими протеолитические ферменты желудочного сока.**

Поджелудочная железа производит многочисленные ферменты: а) протеолитические (**трипсин, химотрипсин, эластаза и карбокси-пептидаза**), обеспечивающие расщепление белков до аминокислот; б) липолитические (**липаза, колипаза**), расщепляющие нейтральный жир на жирные кислоты и глицерин; в) **амилаза**, гидролизующая крахмал. Все они активны только в щелочной среде (в кишечном соке содержится гидрокарбонат натрия). Нарушение продукции ферментов может быть тотальным, но возможна и его диссоциация, когда степень снижения продукции отдельных ферментов неодинакова. При недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы проводят **заместительную ферментную терапию.**

Во многих случаях недостаток панкреатических ферментов сопровождается нарушением желчеотделения. Таким больным рационально назначение **комбинированных ферментных ЛС, содержащих желчь.**

### Ферменты желудка

К препаратам ферментов желудка относятся сок желудочный натуральный (рН = 0,8—1,2), пепсин, ацидин-пепсин, пепсидил и абомин. Пепсин при-

меняется в 1—3% растворе соляной кислоты. Ацидин-пепсин содержит пепсин и ацидин, из которого в воде образуется HCl. Пепсидил содержит протеолитические ферменты желудочного сока в соляной кислоте.

---

### Механизм действия

---

**Протеолиз белков пищи** до уровня полипептидов, частично аминокислот.

---

### Место в терапии

---

Показания: хроническая недостаточность (хронический атрофический гастрит) и острые расстройства желудочной секреции (острый гастрит).

## Ферменты поджелудочной железы

К препаратам ферментов поджелудочной железы относятся панкреатин (содержащий трипсин и амилазу) и другие ЛС, содержащие трипсин или протеазу, а также амилазу и липазу.

---

### Механизм действия

---

Трипсин и протеаза в тонкой кишке расщепляют белки с образованием полипептидов и свободных аминокислот, амилаза гидролизует крахмал (в условиях щелочной среды при участии нормальной кишечной микрофлоры) до декстринов и сахаров, липаза расщепляет нейтральный жир до глицерина и жирных кислот.

---

### Противопоказания

---

К противопоказаниям относится индивидуальная непереносимость, а также детский возраст до 1 года (кроме абомина). Это связано с тем, что пепсин активен только при низких значениях pH (1,5—4), а у грудных детей pH = 3,8—5,8. В этих условиях (при pH=4) активен только абомин.

---

### Побочные эффекты

---

Не установлены.

---

### Взаимодействие

---

Пепсин разрушается под действием спирта, оснований (антацидов), танина.

---

### Фармакокинетика

---

Панкреатические ферменты не всасываются из ЖКТ и поэтому не обнаруживаются в системном кровотоке. Поскольку ферменты являются белками, они инактивируются в процессе гидролиза и перевариваются. Частично это происходит еще в кислой среде желудка, поэтому не весь препарат достигает своего места действия — тонкой кишки, что приводит к снижению клинической эффективности экзогенных ферментов. Обычные ферментные препараты распадаются на частицы относительно большого и неодинакового размера, которые могут неравно-

мерно смешиваться с пищей, что также снижает эффективность этих ЛС.

Повышению их эффективности способствует применение ферментов в специально разработанной лекарственной форме: желатиновых капсулах, содержащих микрогранулы, в кишечнорастворимых оболочках. Плотная желатиновая капсула содержит множество микротаблеток, каждая из которых покрыта так называемой энтеросолюбильной оболочкой, растворяющейся только в слабокислой среде двенадцатиперстной кишки. Эта оболочка предотвращает инактивацию ферментов соляной кислотой желудочного сока. Когда желатиновая капсула растворяется, микрогранулы гомогенно смешиваются с химусом и переходят в двенадцатиперстную кишку. Резистентное к желудочному соку покрытие микрогранул быстро растворяется в среде с рН выше 6, обеспечивая быстрое и полное высвобождение активных ферментов (в течение 30 мин высвобождается уже 50% ферментов, содержащихся в микрогранулах), что обеспечивает эффективное переваривание пищи. В экспериментальных исследованиях при физиологической температуре плотная желатиновая оболочка капсул растворялась в течение 1 мин в среде, моделирующей желудочный сок, содержащий пепсин. В то же время оболочка, покрывающая **микрогранулы**, была полностью устойчива к действию 0,1 Н раствора HCl в течение 2 ч, что достаточно для перехода химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. В среде с рН 6,0 высвобождение ферментов из микрогранул начиналось приблизительно через 15 мин и достигало максимального уровня (97%) через 30 мин, демонстрируя таким образом почти 100% интестинальную биодоступность и быстрое достижение высокого уровня панкреатических ферментов.

Небольшая часть не подвергшихся гидролизу ферментов выделяется с калом в неизменном виде.

---

## Место в терапии заболеваний органов пищеварения

---

Ферментные препараты являются ЛС заместительной терапии и показаны больным с нарушением пищеварения в результате **экзокринной недостаточности поджелудочной железы**, в частности вследствие следующих заболеваний:

- хронического панкреатита;
- кистозного фиброза (муковисцидоза);
- состояния после панкреатэктомии;
- состояния после наложения желудочно-кишечного анастомоза;
- хронических заболеваний желчных путей;
- обструкции протоков поджелудочной железы или желчевыводящих путей.

При заболеваниях и недостаточности поджелудочной железы процесс пищеварения поддерживается путем эффективной компенсации ее экзокринной функции. При катаболическом характере метаболизма удастся добиться улучшения, а также устранения вторичных нарушений пищеварения, таких как метеоризм и стеаторея.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к компонентам ЛС и острый панкреатит.

Доза вводимого ЛС зависит от степени недостаточности поджелудочной железы. Она может быть увеличена только под контролем врача с целью улучшения симптоматики (уменьшения **стеатореи, абдоми-**

нальной боли). Не следует превышать ежедневную дозу ферментов в 15 000—20 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела.

Капсулы следует распределять в течение дня, проглатывать целиком, не разжевывая, во время приема пищи, желатель-но запивая большим количеством нещелочной жидкости (например, фруктовыми соками). Чтобы облегчить проглатывание, особенно у больных после гастрэктомии, можно раскрыть капсулу и проглотить ее содержимое, не разжевывая, так как активные ферменты при высвобождении в полости рта могут привести к раздражению слизистой оболочки и инактивироваться при последующем проглатывании.

Не существует ограничений для применения панкреатина в любой лекарственной форме у беременных женщин и кормящих матерей.

### Побочные эффекты

В отдельных случаях, особенно при непереносимости лактозы и гиперчувствительности к свинине, после приема ЛС описаны аллергические реакции не-

медленного типа, в том числе со стороны ЖКТ.

У некоторых больных муковисцидозом после приема больших доз панкреатина наблюдалось образование **стриктур в илеоцекальном отделе, в восходящей кишке и тонкокишечная непроходимость**. Поэтому при появлении симптоматики, схожей с симптоматикой кишечной непроходимости, следует учитывать возможность наличия **стриктур кишечника**.

Также существует опасность развития тяжелых запоров при передозировке ЛС у детей.

Капсулы панкреатина не содержат компонентов, вызывающих отравления.

### Взаимодействие

При одновременном применении панкреатина с препаратами железа возможно снижение всасывания последнего. Одновременное применение антацидных ЛС, содержащих кальция карбонат или магния гидроксид, может привести к снижению эффективности панкреатина.

## Комбинированные желчесодержащие ферментные препараты

В состав этих ЛС входит экстракт желчи крупного рогатого скота. Другими компонентами могут быть ферменты желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки (пепсин, панкреатин, трипсин, протеаза, амилаза, липаза), а также целлюлаза или гемицеллюлаза.

### Механизм действия

Комбинированные ЛС. Входящие в их состав пищеварительные ферменты об-

легчают переваривание белков, жиров, углеводов. ЛС также стимулируют выделение собственных ферментов поджелудочной железы, желудка и тонкой кишки, секрецию желчи. Экстракт желчи обладает холеретическим действием, способствует эмульгированию жиров, увеличивает активность липазы, улучшает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). Ферменты целлюлаза и гемицеллюлаза способствуют расщеплению растительной клетчатки.



## Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Показания: заместительная терапия при секреторной недостаточности желудка, поджелудочной железы, печени, дискинезии желчного пузыря (при хронических воспалительно-дистрофических заболеваниях этих органов, состояниях после резекции или облучения, в пожилом возрасте); для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании (употребление чрезмерного количества жиров, большого объема пищи, нерегулярное питание), при нарушениях жевательной функции (в том числе при привыкании к искусственной челюсти), малоподвижном образе жизни, длительной иммобилизации, в период реабилитации после тяжелых заболеваний; подготовка к рентгенологическому исследованию органов брюшной полости.

## Противопоказания и предостережения

Острый панкреатит; хронический панкреатит в фазе обострения; тяжелые заболевания печени с высоким уровнем билирубина в крови; механическая желтуха; эмпиема желчного пузыря; кишечная непро-

ходимость; повышенная чувствительность к ЛС, содержащим пищеварительные ферменты животного происхождения.

Возможно применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям.

## Побочные эффекты

- Со стороны пищеварительной системы: редко, при приеме высоких доз — диарея, тошнота, боли в животе. Нарушения пищеварения могут возникать у пациентов с повышенной чувствительностью к панкреатину, у больных с мекониевым илеусом или резекцией кишечника в анамнезе.
- При применении панкреатина в высоких дозах в отдельных случаях возможно возникновение раздражения кожи в перианальной области.
- Аллергические реакции: покраснение кожи, чиханье, слезотечение.

## Взаимодействие

Возможно применение для повышения абсорбции некоторых ЛС (ПАСК, сульфонамиды, антибиотики). Следует учитывать, что при высокой активности липазы повышается вероятность развития тяжелых запоров у детей.

## Препараты, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения

В эту группу входят ЛС различного происхождения и состава (табл. 6.1).

## Механизм действия

Липолитические ферменты гидролизуют пищевые жиры, что проявляется

в прекращении стеатореи, нормализации содержания общих липидов и липазной активности сыворотки крови, способствуют прекращению поноса и увеличению массы тела. Отсутствие желчных кислот не является препятствием для проявления липолитичес-

Таблица 6.1 Характеристика ферментных препаратов

Препараты	Состав, происхождение	Фармакологические эффекты
Ораза	Протеолитические, амилалитические и липолитические ферменты (амилаза, мальтаза, протеаза, липаза) из культуры гриба <i>Aspergillus oryzae</i>	Расщепление белков, жиров и крахмала
Солизим	Смесь липолитических ферментов, получаемых из <i>Penicillium solitum</i>	Расщепление жиров
Нигедаза	Липолитический фермент, выделяемый из семян чернушки дамасской ( <i>Nigella damascena</i> ).	Расщепление жиров

кой активности этих ЛС. Протеолитические и амилалитические ферменты расщепляют белки и крахмал соответственно. Улучшение пищеварения приводит к уменьшению метеоризма и болей в животе.

### Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Показания: расстройства пищеварения, вызванные снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, в том числе при хроническом панкреатите, а также недостаточность пищеварения, обусловленная хроническими заболеваниями ЖКТ (атрофический гастрит, энтериты, колиты, гепатиты, холециститы) и состоянием после операции на поджелудочной железе, кишечнике, желчном пузыре.

### Противопоказания

Не установлены.

### Побочные эффекты

Иногда отмечаются боли в животе, а также усиление поноса у лиц, страдающих диареей.

### Взаимодействие

Не описано.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Охлобыстин Ф.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Клинич. Перспективы гастроэнт., гепатолог. 2001; № 5, с. 15—19.
2. Kahl S., Malferteiner P. Pancreatitis and pancreatic insufficiency. In: Drug therapy for gastrointestinal and liver diseases. Ed. by M.J.G.Farthing, A.B.Ballinger. Martin Dunitz, 2001; p. 221—324.



## Применение Фестала при нарушениях процессов пищеварения\*

Нарушения процессов всасывания (мальабсорбция) и переваривания (мальдигестия) являются наиболее распространенными гастроэнтерологическими синдромами. Часто они обусловлены недостаточной продукцией пищеварительных ферментов или снижением их активности, поэтому ферментные препараты в данной ситуации играют роль заместительной терапии и являются основным методом лечения, особенно при невозможности устранения причин их развития.

Все ферментные препараты готовят на основе панкреатина, который содержит липазу, амилазу и протеазы. Особой популярностью и у врачей, и у потребителей пользуется **Фестал**, содержащий, наряду с ферментами поджелудочной железы, желчные кислоты и гемицеллюлозу.

Высокая концентрация пищеварительных панкреатических ферментов способствует конечному гидролизу белков, жиров, углеводов, что в свою очередь вызывает их более полное всасывание в тонком кишечнике. Входящий в состав Фестала экстракт желчи оказывает холеретическое действие, увеличивает активность липазы, способствует эмульгированию жиров и улучшает всасывание животной пищи и жирорастворимых витаминов. Другой компонент препарата — гемицеллюлаза — расщепляет полисахариды и обеспечивает максимальное переваривание растительной пищи. Улучшение гидролиза основных пищевых веществ приводит к нормализации микрофлоры в кишечнике, уменьшению дисбактериоза и раздражения слизистой оболочки толстой кишки. Этим обусловлено профилактическое и терапев-

тическое действие препарата при поносах, вздутии живота, абдоминальном синдроме.

Фестал также способствует усилению секреции эндогенных ферментов поджелудочной железы, желудка, тонкого кишечника, что обуславливает его применение у больных с расстройствами желудочной секреции (гипо- и анацидный хронический гастрит, состояния после резекции желудка). Он широко используется при состояниях, сопровождающихся снижением доступности пищевых веществ и нарушением солюбилизации жира. При заболеваниях поджелудочной железы Фестал компенсирует недостаточность ее внешнесекреторной функции и способствует улучшению процессов пищеварения и функционального состояния.

Повышение сократительной функции желчного пузыря под влиянием препарата обеспечивает успех его применения у больных с гипомоторной гипокинезией или дискинезией желчевыводящих путей. Усиление моторики кишечника также способствует разрешению имеющихся у больных запоров.

Фестал находит применение при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, которые в последнее время привлекают все большее внимание специалистов здравоохранения. Он также облегчает симптомы нарушения пищеварения у пациентов с нарушениями жевательной функции и у длительно иммобилизованных больных. Устранение метеоризма под влиянием препарата является основанием для его назначения пациентам, готовящимся к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

\* Автор ст. Е.А. Ушкалова

Нарушения переваривания и всасывания играют важную роль и в патогенезе заболеваний, не относящихся к болезням желудочно-кишечного тракта, поэтому Фестал часто включают и в их комплексную терапию. К их числу относятся, например, зудящие дерматозы и другие аллергические заболевания.

Благоприятное влияние на функции желудочно-кишечного тракта и от-

личная переносимость обуславливают применение Фестала не только больными, но и здоровыми людьми. Он позволяет успешно купировать диспептические симптомы, развивающиеся после переедания или на фоне погрешностей в диете. Высокая безопасность препарата позволяет рекомендовать его даже беременным женщинам.

## Глава 7. Желчегонные средства

### Указатель описаний ЛС

#### Желчегонные ЛС:

Барбариса обыкновенного препараты

Гимекромон 756

Магния сульфат 813

#### ЛС смешанного действия:

Сорбитол

#### ЛС, стимулирующие секрецию желчных кислот (холеретики)

#### ЛС, содержащие желчь и желчные кислоты:

Никотиновой кислоты оксиметиламид

#### Фитопрепараты

#### Спазмолитики:

Атропин 728

Белладонны листья

Изосорбида динитрат

Нитроглицерин

Платифиллин 892

К желчегонным ЛС относятся средства, повышающие секрецию желчи и способствующие ее выходу в двенадцатиперстную кишку. Желчегонные ЛС принято делить на 2 группы: средства, усиливающие образование желчи и желчных кислот (холеретики), и средства, способствующие выделению желчи из желчного пузыря в кишечник (холекинетики). Однако не всегда то или иное ЛС можно отнести к определенной группе желчегонных медикаментов, так как эффект многих из них оказывается сложным, комбинированным, обеспечивающим как усиленное образование желчи, так и стимуляцию ее эвакуации из желчных путей.

Основным физиологическим стимулятором секреции желчи выступает холецистокинин — полипептид, секретируемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, который в качестве ЛС для регулярного приема не используется.

В качестве желчегонных ЛС применяются спазмолитики группы М-холиноблокаторов, которые оказывают неселективное спазмолитическое действие в отношении различных отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе в отношении желчевыводящих путей.

➤ См. гл. 23 — “Спазмолитики”.

Расслабление тонуса желчных путей и сфинктера Одди вызывают и другие ЛС со спазмолитическим действием, но не все они нашли применение в качестве желчегонных ЛС. Так, нитраты расслабляют сфинктер Одди, нижний пищеводный сфинктер, снижают тонус желчных путей и пищевода. Однако они редко используются для регулярного применения из-за выраженных системных эффектов и необходимости часто принимать формы ЛС с коротким действием. Пролонгированные формы обладают меньшим эффектом. Кроме того, при регулярном приеме к ним быстро развивается толерантность.

Все используемые желчегонные ЛС достаточно эффективны и с учетом индивидуальной переносимости могут назначаться для получения холеретического и холекинетического эффекта. Метод “шахматного” назначения этих ЛС, их непрерывное чередование (выбор достаточно значителен) позволяют предотвратить привыкание организма к тем или иным ЛС и оказать достаточный терапевтический эффект.

## Лекарственные средства, стимулирующие секрецию желчных кислот (холеретики)

### ЛС, содержащие желчные кислоты и желчь

Это комбинированные ЛС, которые наряду с желчью (в сухой, лиофилизированной форме) могут содержать экстракты лекарственных растений, тканей печени, высушенные ткани поджелудочной железы, слизистых оболочек тонких кишок крупного рогатого скота в различных сочетаниях. Основным действующим веществом этих ЛС является желчь.

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Эти ЛС являются истинными холеретиками. Они оказывают желчегонный эффект, усиливают секреторную функцию печени и поджелудочной железы, синтез желчных кислот, включаются в энтерогепатическую циркуляцию, увеличивают холато-холестериновый коэффициент, моторную функцию желудочно-кишечного тракта, уменьшают процессы гниения и брожения в кишечнике. Желчегонное действие могут усиливать другие компоненты ЛС: экстракт чеснока или крапивы, которые могут также оказывать холеретическое или холекинетическое действие. ЛС этой группы, содержащие также пищеварительные ферменты животного происхождения (поджелудочной железы и кишечника убойного скота), можно использовать для лечения легких расстройств пищеварения, которые часто развиваются при нарушениях желчеотделения. Желчные кислоты стимулируют мото-

рику тонкой и в меньшей степени толстой кишки, что вызывает мягкий послабляющий эффект.

#### Место в терапии

ЛС используются при гипокинетической дискинезии желчного пузыря, хронических холециститах, холангитах, а также при привычных запорах. Кроме того, в отличие от других желчегонных ЛС препараты, содержащие желчь и желчные кислоты, могут служить средством заместительной терапии при эндогенной недостаточности желчных кислот.

#### Побочные эффекты

В отдельных случаях возможны аллергические реакции, а также диарея (вследствие стимуляции моторики кишечника).

#### Противопоказания

Острые гепатиты, обтурационная желтуха, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит.

#### Взаимодействия

Сведения о неблагоприятных взаимодействиях с другими ЛС отсутствуют.

## ЛС химического синтеза

К синтетическим желчегонным ЛС относится прежде всего гидроксиметилникотинамид и цикловалон.

---

### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Фармакологическое действие — холеретическое, холекинетическое, бактериостатическое, бактерицидное, противовоспалительное, что у оксиметиламида пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты (никодина) связано с отщеплением формальдегидной части молекулы ЛС. Другая часть молекулы (никотинамид) обладает свойствами витамина РР.

---

### Место в терапии

---

Препараты применяют при холециститах, гастроэнтеритах (особенно при инфекции, вызванной кишечной палочкой), лямблиозе, дискинезии желчевыводящих путей, дискинезии сфинктера Одди. Безусловным преимуществом ЛС данного ряда является их противовоспалительный эффект. При наличии показа-

ний могут назначаться в комбинации с ферментами, антибиотиками, а также спазмолитиками и анальгетиками.

---

### Побочные эффекты

---

В первые дни лечения нередко возникают ощущение давления в области печени, чувство горечи во рту, иногда усиливаются диспепсические явления. Возможны аллергические реакции (крапивница, зуд, парестезии, отек кожи и слизистых оболочек и др.).

---

### Противопоказания

---

Индивидуальная непереносимость, острые воспалительные и дистрофические поражения печени, обтурация желчных протоков.

---

### Взаимодействия

---

Сведения о неблагоприятных взаимодействиях с другими ЛС отсутствуют.

## Фитопрепараты

В качестве желчегонных ЛС используются: почки березы, цветки василька синего, трава душицы, цветки бессмертника песчаного, сухой концентрат бессмертника песчаного, кукурузные рыльца, масло аирное, масло терпентинное, масло мяты перечной, водный экстракт плодов шиповника, листья скумпии, трава ландыша дальневосточного, корень куркумы, кру-

шина. В состав перечисленных ЛС входят прежде всего различные эфирные масла, флавоны, терпены, сапонины, гликозиды, ментол, эфиры ментола, дубильные вещества, виноградный сахар, кислота аскорбиновая, флавоноиды, фитонциды, горечи. Кроме того, в состав некоторых ЛС входят магния салицилат, этиловый спирт, оливковое масло, сахар.

---

## **Механизм действия и фармакологические эффекты**

---

Фармакологическое действие — желчегонное, мочегонное, стимуляция секреции желудка и поджелудочной железы, увеличение содержания в желчи холатов, уменьшение вязкости желчи, повышение тонуса желчного пузыря, противовоспалительное, дезинфицирующее, усиливающее перистальтику кишечника при его атонии.

---

## **Место в терапии**

---

Принципы клинического применения аналогичны таковым у ЛС вышеперечисленных подгрупп. Назначаются при

холециститах, дискинезии желчных путей, а также при запорах.

---

## **Побочные эффекты**

---

Возможно развитие аллергических реакций.

---

## **Противопоказания**

---

Обтурационная желтуха, аллергические заболевания.

---

## **Взаимодействия**

---

Сведения о неблагоприятных взаимодействиях с другими ЛС отсутствуют.



## Лекарственные средства, вызывающие повышение тонуса желчного пузыря и снижение тонуса желчных путей (холекинетики)

### *Магния сульфат*

---

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Фармакологическое действие магния сульфата зависит от пути введения. При приеме внутрь он оказывает желчегонное и слабительное действие, при парентеральном введении – гипотензивное и успокаивающее. Попадающий в кишечник (при приеме внутрь) гипертонический раствор стимулирует рецепторный аппарат, активирующий кишечную перистальтику. Следствием этого является выделение холецистокинина, стимулирующего эвакуаторную функцию желчного пузыря, что дает желчегонный эффект. Ионы магния плохо всасываются слизистой оболочкой тонкой кишки (около 20%), поэтому системные эффекты практически не развиваются. Выводятся ионы магния почками.

---

#### Место в терапии

---

Используется в терапевтической практике с целью получения желче-

гонного, слабительного эффекта, а также для очищения кишечника перед исследованием желудочно-кишечного тракта, при отравлениях, перед проведением дуоденального зондирования.

---

#### Побочные эффекты

---

Тошнота, рвота, полиурия, обострение воспалительных заболеваний кишечника. Побочные эффекты имеют рефлекторный генез и стимулируются раздражением рецепторов, локализованных в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

---

#### Противопоказания

---

Нарушения функции почек, острые гастроэнтериты, беременность, менструация.

---

#### Взаимодействия

---

При сочетании с тетрациклинами или фенотиазином всасывание снижается.

## Лекарственные средства смешанного действия

К ним относятся многоатомные спирты сорбит и ксилит.

---

### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Многоатомные спирты, участвуя в углеводном обмене, благоприятно влияют на функцию печени, способствуя нормализации углеводного, липидного, пигментного, белкового обмена, оказывают влияние на процессы желчеобразования и желчевыделения.

Препараты оказывают: холеретическое и холецистокинетическое действие, стимулируют выделение дуоденальной желчи и эндогенного панкреозимина, расслабляют сфинктер Одди, вызывают высвобождение холецистокинина, способствующего сокращению желчного пузыря и расслаблению сфинктера Одди.

---

### Место в терапии

---

В настоящее время препараты этой группы сохранили свое значение при проведении дуоденального зондирования. Так, например, при приеме 20 г сор-

бита в 100 мл воды сокращение желчного пузыря наступает через 5—6 мин, т.е. заметно раньше, чем эффект магнезии сульфата.

---

### Противопоказания

---

Учитывая особенности механизма действия, многоатомные спирты противопоказаны при диарее любого генеза, а также при хронических колитах.

---

### Взаимодействия

---

Сведения о неблагоприятных взаимодействиях с другими ЛС отсутствуют.

---

### Литература

---

1. *Руководство по гастроэнтерологии под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.И. Хазанова. М.: Медицина, 1995; 528 с.*
2. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Ч. 1. М.: Медицина, 1993; 736 с.*
3. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: в 2 т. Т. 2. Пер. с англ. М.: Медицина, 1991; 704 с.*

## Глава 8. Холелитолитические средства

### Указатель описаний ЛС

#### Производные деоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая кислота	948
Урсофальк	951
Хенодеоксихолевая кислота	964
Хенофальк	966

Холестериновые желчные камни образуются из-за **повышенной секреции холестерина** в желчные пути. Для изменения состава желчи с целью уменьшения образования и растворения холестериновых конкрементов предложено применение желчных кислот — производных деоксихолевой кислоты: хенодеоксихолевой кислоты (ХДХК) и урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК является изомерной формой ХДХК и сходна с ней по механизму действия и фармакологическим свойствам. В физиологических условиях ХДХК и УДХК синтезируются печенью и в значительных количествах находятся в кишечнике.

### Механизм действия

ХДХК и УДХК ингибируют микросомальный фермент — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазу, вследствие чего тормозят синтез холестерина в печени и уменьшают его секрецию в желчь, в меньшей степени — угнетают его всасывание из кишечника и повышают растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы. Они снижают концентрацию в желчи холестерина и повышают содержание в ней конъюгированных желчных кислот, ингибируют всасывание жиров и липофильных желчных кислот в кишечнике, стимулируют выведение токсичных желчных кислот через желчевыводящие пути в кишечник. ХДХК уменьшает соотношение триоксихоловых и диоксихоловых кислот, увеличивает содержание гликохоловой кислоты по сравнению с таурохоловой, повышает концентрацию фосфолипидов. В результате литогенный (холато-холестериновый) индекс желчи снижается, холестерин мобилизуется из конкрементов и холестериновые камни постепенно растворяются. При прекращении терапии состав желчи возвращается к прежнему.

Кроме того, ХДХК и УДХК оказывают холеретическое действие, увеличивая объем секретируемой желчи.

УДХК стимулирует желудочную и панкреатическую секрецию, активизирует липазу и улучшает пищеварение, снижает концентрацию глюкозы в крови.

Кроме того, УДХК тормозит иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах (при длительном применении у больных билиарным циррозом), уменьшает число эозинофилов и цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает активность иммуноглобулинов IgM, экспрессию дипептидилпептидазы-4 и образование интерлейкина-2.

### Фармакокинетика

При пероральном приеме ЛС почти полностью абсорбируются: в тощей кишке — путем пассивной диффузии и в подвздошной — посредством активного транспорта. После приема внутрь 500 мг УДХК концентрация в плазме крови через 30, 60 и 90 мин составляет 3,8, 5,5 и 3,7 ммоль/л соответственно. УДХК и ХДХК проникают в печень, соединяются там с аминокислотами и выделяются с желчью. Терапевтический эффект зависит от концентрации препаратов в желчи. Максимальная концентрация УДХК в желчи отмечается при суточной дозе 10—14 мг/кг. При дальнейшем увеличении дозы концентрация УДХК в желчи не повышается. С белками связывается на 96—99%. УДХК и ХДХК проникают через плаценту. Оба ЛС участвуют в энтеро-гепатической циркуляции. ХДХК частично подвергаются биотрансформации с образованием литохолевой кислоты. На 50—70% выводятся с желчью и калом.

### Место в терапии

#### Показания.

- “Плавающие” (не спаянные со стенкой) рентгеногегативные холестериновые камни желчевыводящих путей и желчного пузыря до 1,5—2 см в диаметре при наличии проходимости пузырного и общего желчного протоков и сохраненной функции желчного пузыря.
- Для УДХК — первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, острый гепатит (холестатическая форма), хронический алкогольный гепатит, билиарный рефлюкс-гастрит, билиарный рефлюкс-эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей, атрезия внутрипеченочных желчных ходов, холестаза при парентеральном питании, профилактика поражения печени при приеме гормональных контрацептивов и цитостатиков.

Растворение холестериновых камней в желчном пузыре производными дезоксихолевой кислоты эффективно лишь у больных с открытым пузырным протоком и нормальной функцией желчного пузыря, у которых имеются мелкие камни, наполняющие желчный пузырь менее чем на 50%.

Растворение холестериновых камней желчных путей продолжается от 3 мес до 2—3 лет в зависимости от размера и состава камней. Если через 1 год камни не уменьшаются в размере, продолжение фармакотерапии нецелесообразно. При правильных показаниях, достаточных дозах и регулярном приеме ЛС в течение 1 года удается растворить или уменьшить желчные камни у 50—88% больных. Старые холестериновые камни полностью не растворяются. Растворение может останавливаться, если поверхность камня покрыта солями каль-

ция или пигментом. У больных, страдающих ожирением, желчные камни растворяются медленнее. Если не удастся добиться снижения массы тела, дозу ЛС у таких больных следует увеличить. Важное значение имеет регулярный прием ЛС. Прерывание лечения на несколько недель приводит к необходимости начинать терапию заново.

Во время лечения рекомендуется контролировать активность трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина через 1 месяц после начала лечения, а затем через каждые 2—3 месяца. Пероральную холеграфию или УЗИ проводят каждые 6 месяцев. После растворения камней препарат следует применять еще в течение 3 мес. После прекращения приема ХДХК или УДХК желчь в большинстве случаев становится вновь литогенной, чрезмерно насыщенной холестерином.

В связи с этим рекомендуют три варианта ведения больных.

- Ежедневный прием пшеничных отрубей, адсорбирующих холестерин, что препятствует образованию желчных камней. У тучных больных важно одновременное снижение массы тела.
- Постоянная терапия с использованием уменьшенной дозы ХДХК или УДХК.
- После растворения камней — только рентгенологический контроль каждые 12 месяцев.

В случае образования новых холестериновых камней проводят новый курс терапии.

## Противопоказания и предостережения

Производные деоксихолевой кислоты противопоказаны при рентгенопозитивных (кальцифицированных) камнях,

циррозе печени, воспалительных заболеваний желчного пузыря и желчных протоков, эмпиеме желчного пузыря, полной или частичной обструкции желчных путей и частых коликах, энтеритах и колитах, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, печеночной или почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, повышенной чувствительности к ЛС.

## Взаимодействия

При одновременном применении холестирамин, колестипол и содержащие гидроксид алюминия антациды связывают кислоты желчи, снижают всасывание и эффективность ХДХК и УДХК. При назначении одновременно с пероральными гипогликемическими средствами их действие усиливается. При сочетании с циклоспорином его абсорбция увеличивается. Не рекомендуется одновременный прием ЛС, увеличивающих содержание холестерина в желчи (эстрогены, фибраты).

## Побочные эффекты

Диарея, тошнота, боли в эпигастрии, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, кальцинирование желчных камней, сыпь, кожный зуд, аллергические реакции.

## Литература

1. Голочевская В.С., Геня Л.П. Консервативное лечение больных желчнокаменной болезнью препаратами хенодезоксихолевой и урсodeзоксихолевой кислот. *Клин. мед.* № 7—8; 1992; с. 60—63.
2. Гребенев А.Л., Геня Л.П. Отдаленные ре-

- зультаты холелитолитической терапии у больных желчнокаменной болезнью препаратами хено- и урсодезоксихолевой кислот. *Клин. мед.* № 6, 1991; с. 63—67.
3. Преображенский В.Н., Гаяновский В.Ю. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронического алкогольного гепатита. *Клин. мед.* № 5, 1998; с. 26—28.
4. Шептулин А.А. Новые возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в гастроэнтерологии. *Клин. мед.* № 4, 1996; с. 8—10.

## Глава 9. Гепатопротекторы

### Указатель описаний ЛС

#### Аминокислоты и их производные:

Адеметионин

#### Гепатопротекторы

##### “Эссенциальные”

#### фосфолипиды и их препараты:

Фосфоглив 960

Эссенциале Н 1010

#### Флавоноиды

Силибинин

#### Производные дезоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая  
кислота 948

Урсофальк 951

**Гепатопротекторы** — это разнородная группа ЛС, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов.

Гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром Р450 и другие микросомальные ферменты), а также способствуют восстановлению ее функций при различных повреждениях (в том числе при отравлениях и алкоголизме). Гепатопротекторный эффект в той или иной степени могут проявлять различные фармакологические ЛС, улучшающие метаболические процессы в организме, в том числе:

- “эссенциальные” фосфолипиды;
- флавоноиды;
- аминокислоты и их производные;
- производные деоксихолевой кислоты.

➤ См. гл. 8 “Холелитолетические средства”.

Данные по клинической эффективности гепатопротекторов при различных формах поражения печени характеризуются противоречивостью.

## “Эссенциальные” фосфолипиды

### Механизм действия

“Эссенциальные” (незаменимые) фосфолипиды играют важную роль в формировании структуры клеточных мембран. Для понимания механизма их действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на 2/3 (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80—90% которых представлены фосфатидилхолином. Помимо структурной функции фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. Различные патогенные факторы, особенно этанол и гепатотоксические вещества, вызывают по-

вреждение цитоплазматической и митохондриальных мембран гепатоцитов, что закономерно ведет к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клетки.

**Физиологические функции “эссенциальных” фосфолипидов заключаются:**

- в поддержании нормальной текучести и репарации мембран;
- в антиоксидантном действии;
- в защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- в замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы, что проявляется антифибротическим эффектом.

Важным представляется подавляющее действие “эссенциальных” фосфолипидов на развитие фиброза, продемонстрированное в ряде экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*.

## Показания

- алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза и хронического гепатита;
- лекарственные и токсические поражения печени.

Сообщается о результатах плацебо-контролируемого исследования 104 больных **острым алкогольным гепатитом**, в котором выживаемость в группе, получавшей “эссенциальные” фосфолипиды, была существенно выше, чем в контрольной (69% и 49% соответственно).

Патогенетически оправдано назначение “эссенциальных” фосфолипидов при **НАСГ**, механизм развития которого включает накопление триглицеридов и активацию перекисного окисления липидов.

Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии “эссенциальных” фосфолипидов на течение **хронических вирусных гепатитов**, в том числе в комбинации с противовирусными ЛС.

На фоне применения ЛС быстрее купируется “синдром правого подреберья”, диспепсический синдром, нормализуются размеры печени, снижается активность трансаминаз и  $\gamma$ -ГТ.

В тяжелых случаях рекомендованная схема назначения “эссенциальных” фосфолипидов предусматривает проведение курса 10 в/в инъекций по 10—20 мл (2—4 ампулы), предварительно разведенных кровью пациента. По окончании курса препарат назначается внутрь по 2 капсулы 3 р/сут на протяжении 3 месяцев. При менее тяжелых поражениях печени “эссенциальные” фосфолипиды применяются *per os* в вышеуказанной дозировке.

## Противопоказания и предостережения

Противопоказаний нет. Очень редко при приеме повышенных доз ЛС может возникать диарея.

**Лекарственное взаимодействие** не описано.

# Флавоноиды — препараты расторопши пятнистой

## Механизм действия

Основное действующее вещество — **сilibinin**. Взаимодействует со свободными

радикалами, переводя их в менее токсичные соединения. Прерывая процесс перекисного окисления липидов, препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. В поврежденных гепатоцитах



стимулирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов (за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А), стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает потерю компонентов клетки, ускоряет регенерацию гепатоцитов. Замедляет проникновение в клетку некоторых гепатотоксических веществ, в частности ядов бледной поганки —  $\alpha$ -аманитина и фаллоидина.

На экспериментальных моделях продемонстрировано уменьшение под влиянием силибинина скорости фиброзной трансформации ткани печени, что связывается как с повышением клиренса свободных радикалов, так и с непосредственным подавлением синтеза коллагена.

### Фармакокинетика

Препарат медленно всасывается из пищеварительного тракта (период полуабсорбции — 2,2 ч). Метаболизируется в печени путем деконъюгации, затем реабсорбируется и включается в энтерогепатическую циркуляцию, в связи с чем концентрация препарата в плазме не достигает высоких значений. Силибинин экскретируется преимущественно (80%) с желчью в форме

глюкуронидов и сульфатов, в незначительной степени — с мочой.  $T_{1/2}$  — 6,3 ч. Не кумулирует. После многократного приема по 140 мг 3 раза в день достигается стабильный уровень выделения с желчью.

### Показания

- токсические поражения печени, в частности отравление грибами (за рубежом в тяжелых случаях применяется форма для внутривенного введения, не зарегистрированная в России);
- хронические гепатиты и циррозы, особенно при невозможности проведения этиотропной терапии.

При токсических гепатопатиях ускоряет нормализацию показателей цитолиза и синтетической функции печени. Имеются отдельные указания на повышение продолжительности жизни больных циррозом на фоне длительного лечения силибинином.

**Противопоказания и предостережения** не описаны.

**Побочные эффекты.** Редко: диарея, аллергические реакции.

**Лекарственное взаимодействие** не описано.

## Аминокислоты и их производные

### Адеметионин

#### Механизм действия

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует по крайней мере в 3 типах биохимических реакций: трансметилировании, трансульфурировании и синтезе полиаминов.

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет важную роль в синтезе желчи. Нарушение трансульфурирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов.

Помимо этого адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Наконец третья группа реакций, в которой принимает участие адеметионин — синтез полиаминов, имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что адеметионин оказывает антиоксидантное, детоксицирующее действие, ускоряет регенерацию печеночной ткани и замедляет развитие фиброза. На фоне его применения у больных алкогольным циррозом отмечено повышение исходно сниженных концентраций глутатиона, цистеина и таурина в сыворотке и ткани печени, что свидетельствует о нормализации метаболических процессов. Известно, что основной токсический продукт метаболизма этанола — ацетальдегид — блокирует систему восстановления глутатиона, что обуславливает повреждение гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов. Адеметионин, являясь донором сульфгидрильной группы, способствует ликвидации дефицита глутатиона.

Обладает умеренным антидепрессивным эффектом, механизм которого не ясен.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь 400 мг однократно  $C_{\max}$  0,7 мг/дл. Время достижения  $C_{\max}$  2—6 ч. Биодоступность при приеме

внутрь 5%, при введении в/м — 95%. Связь с белками плазмы крови незначительная, проникает через ГЭБ. Независимо от пути введения, отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости. Метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  — 1,5 ч, экскретируется почками. Некоторые показатели фармакокинетики представлены в **таблице 9.1**.

## Показания

- Алкогольная болезнь печени на стадии хронического гепатита и цирроза.
- Лекарственные и токсические поражения печени, особенно сопровождающиеся внутрипеченочным **холестазом**.

**При алкогольной болезни** печени применение адеметионина ведет к улучшению общего самочувствия (по-видимому, определенную роль играет антидепрессивный эффект), снижению уровня сывороточного билирубина, активности трансаминаз и  $\gamma$ -ГТ. Имеются отдельные сообщения о статистически значимом повышении выживаемости больных алкогольным циррозом. Так, в одном рандомизированном исследовании двухлетняя выживаемость пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом (класс А и В по Чайлд-Пью) составила 90% по сравнению с 73% в группе, получавшей плацебо. Эти результаты были подтверждены более поздней работой

**Таблица 9.1** Некоторые показатели фармакокинетики адеметионина

$C_{\max}$	0,7 мг/дл
$T_{\max}$	2—6 ч
Биодоступность при приеме внутрь	5%
Биодоступность при введении в/м	95%
$T_{1/2}$	1,5 ч
Экскреция с мочой	~100%

той же группы: летальность или потребность в трансплантации печени за двухлетний период при лечении адеметионином в дозе 1200 мг/сут снизилась с 29 до 12% по сравнению с группой плацебо.

При **внутрипеченочном холестазах** различного генеза назначение адеметионина ведет к уменьшению зуда (у некоторых пациентов — к его полному исчезновению), снижению уровней ЩФ и  $\gamma$ -ГТ, в меньшей степени — сывороточного билирубина и трансаминаз.

### Противопоказания и предостережения

- Гиперчувствительность к препарату.
- I и II триместры беременности.

В связи с недостаточным количеством клинических наблюдений препарат необходимо с осторожностью применять в педиатрической практике.

### Побочные эффекты

У некоторых больных отмечаются неприятные ощущения в эпигастрии, не

служащие, как правило, поводом для отмены ЛС.

**Лекарственное взаимодействие** не описано.

### Литература

1. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Бол. орг. пищевар.* № 2, 2001; с. 16—18.
2. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*, 2002; с. 21—24.
3. Широкова Е.Н. Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* № 3, 2002; с. 2—7.
4. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionin in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Hepatology*, 1999; v. 30, p. 1081—1089.
5. Poupon R.E. Management of primary biliary cirrhosis resistant to UDCA therapy. *J. Hepatol.* 2000; v. 32, suppl. 2, p. 19—20.



## Место Эссенциале Н в современной медицине

Лечение и профилактика заболеваний печени является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Особое место среди лекарственных средств, применяемых с этой целью, принадлежит эссенциальным фосфолипидам (EPL). Фосфолипиды выполняют много-

численные функции в организме, среди которых основными являются структурная функция, стимуляция активности ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клетки. Встраиваясь в мембраны поврежденных гепатоцитов, полиненасыщенные фосфатидилхолины EPL занимают там большее простран-

\* Автор ст. Е.А. Ушкалова

во, чем свойственные организму насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты, и способствуют активации мембранозависимых процессов обмена веществ, обеспечивая одновременно непрерывность и текучесть мембран.

EPL были тщательно изучены в 106 экспериментальных исследованиях на 30 различных моделях у 7 видов животных и в 186 клинических исследованиях, включая 18 двойных слепых, с участием 11 206 пациентов. При помощи современных клинических, биохимических, гистологических и электронномикроскопических методов подтверждено, что при токсическом повреждении печени, вызванном лекарственными средствами и химическими веществами, острым вирусным и хроническом гепатите, жировой дистрофии и циррозе печени EPL приводят к нормализации структуры мембран и органелл клетки, уменьшению или исчезновению жировой дистрофии и некроза гепатоцитов и улучшению биохимических показателей функции печени. Они влияют на мембраны всех структур печени, которые составляют до 80% ее массы и определяют дезинтоксикационный потенциал. Под влиянием EPL наблюдается уменьшение образования соединительной ткани, замедление развития фиброза печени, вызванного токсичными веществами, и ускорение регрессии предсуществующего фиброза. Предполагают, что эти эффекты обусловлены уникальной способностью основного компонента EPL (дифилинолеилфосфатидилхолина) активировать коллагенозу липоцитов. EPL также способствуют увеличению количества клеток, усиливающих продукцию коллагена, и усилению синтеза фосфатидилхолинов. Исследования позволяют предположить наличие у EPL и других важных механизмов действия, обуславливающих их комплексный гепатозащитный эффект, который приводит к нормализации функции

печени и ферментной активности клеток печени; уменьшению уровня энергетических затрат печени; восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и фосфолипидзависимых энзиматических систем; преобразованию нейтральных жиров и холестерина в формы, облегчающие их метаболизм; стабилизации физико-химических свойств желчи; нормализации обмена липидов, белков и детоксикационной функции; замедлению формирования соединительной ткани.

EPL используют при хронических гепатитах, циррозе и жировой дистрофии печени, печеночной коме, лекарственном и алкогольном поражении печени, для профилактики рецидивов желчекаменной болезни, для предоперационной подготовки больных и послеоперационного лечения, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. Их назначают больным с поражением печеночных клеток при сахарном диабете, радиационном синдроме и других заболеваниях и для лечения отравлений. EPL входят в стандарты лечения наркологических больных (злоупотребление алкоголем, опийная, кокаиновая и каннабиоидная наркомания, интоксикация и наркомания, вызванная другими стимуляторами и галлюциногенами, седативными и снотворными веществами, летучими растворителями), утвержденные Министерством здравоохранения РФ.

Показания к применению EPL постоянно расширяются. Так, в последнее время они получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, для профилактики нарушений функции печени у беременных женщин и для лечения псориаза. Они привлекают внимание исследователей и с точки зрения благоприятного воздействия на жировой обмен и окисление липопротеидов низкой плотности. Таким образом, EPL могут рассматриваться не только в качестве гепато-

протекторов, но и средств, обладающих антисклеротическим действием.

В настоящее время предпочтение рекомендуют отдавать препаратам EPL, не содержащим витаминных добавок, поскольку в клинических исследованиях доказано, что терапевтический эффект обеспечивают именно эссенциальные фосфолипиды. Препараты, содержащие в своем составе витамины, отличаются худшей переносимостью и имеют ряд других существенных недостатков: резко ограничивают суточную дозу; не позволяют назначать длительные курсы ле-

чения (3 мес и более) в связи с риском развития гипервитаминоза; не позволяют принимать их пациентам с гиперчувствительностью к витаминам.

Прототипом соединений, содержащих субстанцию EPL без витаминных добавок, является **Эссенциале Н** (Авентис-Фарма), эффективность и безопасность которого были подтверждены в адекватных клинических исследованиях. По итогам 2002 г., Эссенциале Н занял второе место по продажам в аптечной сети России среди всех лекарственных препаратов.

## Глава 10. Средства для лечения печеночной энцефалопатии

---

### Указатель описаний ЛС

---

#### Алифатические аминокислоты:

Орнитин-аспартат

#### ЛС с осмотическими свойствами:

Лактулоза

Патогенез печеночной энцефалопатии обусловлен нарушением обезвреживающей функции печени, портокавальным шунтированием и, как следствием, воздействием токсических веществ на ЦНС. Основное значение имеет токсическое действие аммиака и нейротоксинов кишечного происхождения. Церебротоксическое действие аммиака и других веществ значительно усиливается в связи с нарушением КЩС и перераспределением электролитов.

Лечение печеночной энцефалопатии должно включать диетические мероприятия (исключение животных белков), коррекцию нарушений гидроионного обмена и КЩС, применение гипоаммониемических ЛС. Последние подразделяются на снижающие поступление аммиака в кровь из кишечника (лактулоза) и усиливающие утилизацию аммиака в организме (орнитин-аспартат).

## Лактулоза

---

### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Лактулоза представляет собой невсасывающийся дисахарид. В ободочной кишке расщепляется под действием бактерий с образованием низкомолекулярных органических кислот. **Увеличивает осмотическое давление и понижает pH в просвете толстой кишки.** Объем каловых масс возрастает и усиливается перистальтика, что обуславливает слабительное действие препарата. При печеночной энцефалопатии она **подавляет активность протеолитических и увеличивает число ацидофильных бактерий**; последние утилизируют аммиак и другие азотсодержащие токсические вещества, используя их в процессах белкового синтеза. Кроме того, установлено **облегчение диффузии аммиака** из кровеносных сосудов слизистой оболочки в просвет толстой кишки.

**Показанием** служит печеночная энцефалопатия (любая стадия). ЛС также применяется при лечении запоров.

➤ *См. гл. 14 — "Слабительные средства".*

Положительный эффект лактулозы проявляется у 60—70% больных и зависит от тяжести цирроза и выраженности портальной гипертензии.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Галактоземия.
- Кишечная непроходимость.

## Орнитин-аспартат

### Механизм действия

Снижает повышенный уровень аммиака в крови и в спинномозговой жидкости при нарушении дезинтоксикационной функции печени. Гипоаммониемическое действие орнитин-аспартата обусловлено несколькими механизмами:

- в перипортальных гепатоцитах орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы I — основного фермента синтеза мочевины;
- аспартат стимулирует глутаматсинтеазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге;
- орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины.

### Фармакокинетика

Орнитин-аспартат диссоциирует на составляющие его компоненты — аминокис-

лоты, учитывая возможное гипергликемическое действие, с осторожностью применяют при сахарном диабете.

### Побочные эффекты

- Метеоризм (10—19%).
- Диарея (5—10%).
- Боль в животе.
- Анорексия.
- Электролитный дисбаланс (при длительном применении).

**Лекарственное взаимодействие.** Изменяет рН-зависимое высвобождение кишечнорастворимых ЛС.

лоты орнитин и аспартат, которые всасываются в тонкой кишке путем активного транспорта через кишечный эпителий.

Выводится с мочой через цикл мочевины, участие в котором контролируется клеточным рН, определяемым преимущественно концентрациями гидрокарбоната и углекислого газа. Снижение синтеза мочевины при ацидозе влечет за собой повышенный расход бикарбоната и выделение ионов аммония с мочой (почечный аммониегенез). При таких условиях нетоксичной формой, транспортирующей аммиак из печени в почки, служит глутамин. При ацидозе снижаются содержание печеночной глутаминазы и скорость цикла мочевины, в то время как активность печеночной глутаминсинтетазы и почечной глутаминазы повышается.

**Показанием** служит печеночная энцефалопатия (любая стадия).

На первом этапе тяжелой печеночной энцефалопатии орнитин-аспартат на-

значают в виде медленной внутривенной инфузии в дозе 20—40 г/сут, при этом скорость введения не должна превышать 5 г/час. На втором этапе лечения, при уменьшении степени энцефалопатии, используют пероральную форму ЛС в средней дозе 18 г/сут, разделенной на три приема.

Клиническая эффективность колеблется от 40% при тяжелых формах печеночной энцефалопатии до 70—90% при легких. Вероятность достижения клинического эффекта повышается при совместном назначении с лактулозой.

---

### Противопоказания:

---

- Выраженные нарушения функции почек (при уровне креатинина более 3 мг/100 мл плазмы).

В период беременности назначается только по строгим показаниям. В случае

необходимости назначения ЛС в период лактации желательно прекратить грудное вскармливание.

---

### Побочные эффекты:

---

- Редко — тошнота, рвота (обычно при увеличении скорости инфузии).
- Кожная сыпь.

**Лекарственное взаимодействие** не описано.

---

### Литература

---

1. Буеверов А.О. Клинические формы и подходы к лечению печеночной энцефалопатии. *Бол. орг. пищевар.*, №1, 2003; с. 34—37
2. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2002; с. 177—189



# Глава 11. Средства для лечения и профилактики вирусных инфекций

## Указатель описаний ЛС

### Аналоги нуклеотидов:

Ламивудин	796
Рибавирин	912

### Вакцины:

Вакцина для профилактики гепатита А	
Вакцина для профилактики гепатита В	
Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая	746

### Иммуноглобулины:

Иммуноглобулин против гепатита В человека	773
---	-----

### Интерфероны:

$\alpha$ -интерферон	
Пег-интерферон $\alpha$ -2a	
Пегасис	882
Рекомбинантный интерферон $\alpha$ -2a	
Роферон-А	919

### Производные амантана

Амантадин	711
Римантадин	

В настоящей главе представлены используемые для лечения вирусных гепатитов ЛС как непосредственно подавляющие репликацию вирусного генома (рибавирин, ламивудин), так и препятствующие проникновению вируса в клетку и способствующие лизису инфицированных гепатоцитов ( $\alpha$ -интерферон).

## $\alpha$ -интерфероны

### Механизм действия

В организме человека  $\alpha$ -интерферон продуцируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами и В-лимфоцитами. Вирусная инфекция способствует индукции синтеза  $\alpha$ -интерферона. Биологические эффекты  $\alpha$ -интерферона включают противовирусное, антипролиферативное действие, увеличение экспрессии молекул МНС I и II классов на поверхности клеток-мишеней, активацию цитотоксических и NK-лимфоцитов, макрофагов, торможение ангиогенеза. Противовирусное действие  $\alpha$ -интерферона связывают с его способностью **подавлять транскрипцию и трансляцию вирусного генома**. Этот эффект реализуется путем активации 2'5'-олигоденилатсинтетазы (активирует эндонуклеазу, разрушающую вирусную РНК) и Р1-киназы (активирует ингибитор трансляции). Помимо этого  $\alpha$ -интерферон препятствует проникновению вируса через клеточную мембрану, переводя клетку в "противовирусное состояние". Оказывает также модулирующее действие на синтез ряда онкогенов, что ведет к предотвращению неопластической трансформации клеток и подавлению опухолевого роста.

Идентифицировано около 18 подвидов  $\alpha$ -интерферона, однако с практической точки зрения обычно выделяют **лейкоцитарный** и **рекомбинантный интерфероны**. Среди рекомбинантных интерферо-

**нов** наибольшее коммерческое распространение получили  $\alpha$ -2a и  $\alpha$ -2b-интерфероны. Имеется точка зрения о большей частоте продукции нейтрализующих антител к **рекомбинантным интерферонам**, снижающих их клиническую эффективность, которая, однако, представляется спорной.

## Фармакокинетика

При внутримышечном введении скорость абсорбции из места введения неравномерна. Время достижения  $C_{max}$  в плазме составляет 4—8 ч. В системном кровотоке распространяется 70% введенной дозы.  $T_{1/2}$  — 4—12 ч (зависит от variability абсорбции). Механизмы клиренса  $\alpha$ -интерферона у человека окончательно не установлены. Полагают, что интерфероны выводятся главным образом почками (70—80% дозы). Оставшаяся часть может элиминироваться путем связывания с интерфероновыми рецепторами и неспецифического метаболизма в печени (**см. табл. 11.1**).

Ежедневные измерения сывороточной концентрации вируса позволили оценить кинетику элиминации HCV *in vivo*. Вирусная нагрузка снижается в два этапа. На первой стадии, наблюдающейся непосредственно после введения  $\alpha$ -интерферона, спустя 9 часов концентрация вируса быстро падает; этот этап отражает, по-видимому, как подавление репликации HCV, так и предотвращение его проникновения в неинфицированные гепатоциты. Через 24—48 ч снижение вирус-

ной нагрузки замедляется. На второй стадии, дебют которой приходится на 2—14-й день лечения, сывороточная концентрация вируса снова быстро снижается, что может быть обусловлено гибелью инфицированных клеток.

**Пегилирование  $\alpha$ -интерферона** осуществляется путем ковалентного присоединения молекулы полиэтиленгликоля. По сравнению с немодифицированным  $\alpha$ -интерфероном **пегилированные** интерфероны (пег-интерфероны) характеризуются замедленной абсорбцией с места введения, сниженным клиренсом и меньшей иммуногенностью в сочетании с удобством применения — 1 раз в неделю. На фармацевтическом рынке в настоящее время имеются два типа пег-интерферонов: Пег (40kDa)  $\alpha$ 2a и Пег (12kDa)  $\alpha$ 2b. В то время как Пег (12kDa) 2b-интерферон соединен с небольшой линейной молекулой, Пег (40kDa)  $\alpha$ 2a-интерферон связан с крупной разветвленной молекулой полиэтиленгликоля, что и обуславливает существенные различия в их метаболизме (**см. табл. 11.2**).

Сывороточная концентрация Пег (12kDa)  $\alpha$ 2b-интерферона достигает максимума через 8—12 ч после введения, максимальная концентрация поддерживается на протяжении 48—72 ч; время полужизни составляет 54 ч. Пег (40kDa)  $\alpha$ 2a-интерферон достигает постоянной концентрации через 3—8 ч после инъекции, но всасывание препарата с места введения сохраняется на стабильном уровне до 80 ч. Почечный клиренс Пег (40kDa)  $\alpha$ 2a-интерферона замедлен приблизительно в 100 раз по сравнению с обычным интерфе-

**Таблица 11.1 Основные показатели фармакокинетики  $\alpha$ -интерферона**

Время достижения $C_{max}$	4—8 ч
Длительность $C_{max}$	10 ч
$T_{1/2}$	4—12 ч
Экскреция с мочой	70—80%
Ср. клиренс	230 мл/ч/кг

**Таблица 11.2 Сравнительная фармакокинетическая характеристика Пег-интерферонов**

Показатель	Пег (12kDa) $\alpha 2b$ -интерферон	Пег (40kDa) $\alpha 2a$ -интерферон
Ср. клиренс, мл/ч/кг	22	1,5
Период полувыведения, ч	40	88
Длительность Стах, ч	48	78

роном  $\alpha 2a$ . Полная абсорбция Пег (40kDa)  $\alpha 2a$ -интерферона и поддержание противовирусной концентрации осуществляется в течение более 1 недели (168 ч).

Противовирусная активность пег-интерферонов напрямую связана с их фармакокинетикой. В отличие от обычного  $\alpha$ -интерферона начальная стадия снижения вирусной нагрузки менее выражена, однако при повторном введении препарата концентрация HCV в сыворотке уменьшается более чем у 90% пациентов. Следует учитывать, что в последние годы получены доказательства связи первичного снижения вирусной нагрузки с чувствительностью к  $\alpha$ -интерферону. Так, у 68% инфицированных HCV-1b пациентов со снижением концентрации вируса  $> 0,5 \log$  через 24 ч после первой инъекции  $\alpha$ -интерферона через 3 месяца отмечена элиминация HCV РНК. Более того, обнаружена связь первичной реакции на  $\alpha$ -интерферон с вероятностью стойкого вирусологического ответа.

### Место в терапии вирусных гепатитов

К показаниям относят:

- хроническую HBV и HCV-инфекцию на доцирротической стадии и на стадии компенсированного цирроза;
- острый гепатит С, учитывая высокую частоту хронизации.

В качестве прогностических факторов хорошего ответа на данное ЛС при **хроническом гепатите В** называются:

- низкая вирусная нагрузка ( $< 100$  пг/дл);
- высокая активность АЛТ;
- инфицирование во взрослом возрасте и/или острый гепатит в анамнезе;
- отсутствие цирроза;
- неазиатская этническая принадлежность.

По результатам двух метаанализов нормализация АЛТ, исчезновение HBV ДНК (и сероконверсия по HBeAg у больных, инфицированных “диким” вирусом) и уменьшение индекса гистологической активности в совокупности сохранялись у 25—40% больных через 6—18 месяцев после окончания лечения. Эффективность лечения ниже у HBeAg-негативных пациентов.

К прогностическим факторам хорошего ответа на ЛС при хроническом гепатите С относятся:

- молодой возраст;
- женский пол;
- низкая вирусная нагрузка до лечения ( $< 2$  млн. копий /мл);
- любой генотип HCV, кроме 1b;
- отсутствие цирроза;
- низкий уровень сывороточного ферритина и железа в печени.

При монотерапии у больных HCV-инфекцией с генотипом 1b первичный положительный ответ на интерферонотерапию (нормализация АЛТ, исчезновение сывороточной HCV РНК и уменьшение гистологической активности) отмечается у 30% пациентов, с другими генотипами — у 60—70%. Стойкий ответ при

генотипе 1 — у 8—10%, при генотипах 2 и 3 — приблизительно у 30%.

Элиминация HDV РНК достигается менее чем у 10% больных, однако у большинства удается достичь значительного снижения или нормализации уровня трансаминаз, а также уменьшения гистологических признаков воспаления и фиброзных изменений ткани печени. Частота рецидивов после окончания лечения по некоторым данным превышает 90%.

Показанием к назначению **пег-интерферонов** является хронический гепатит С (в том числе формы, резистентные к лечению обычным  $\alpha$ -интерфероном). Проводятся клинические исследования эффективности пег-интерферонов при хроническом гепатите В.

По данным рандомизированных контролируемых исследований доля больных с устойчивым вирусологическим ответом среди пациентов с генотипом HCV 2/3 во всех группах сравнения была в 2—3 раза выше, чем среди больных, инфицированных HCV 1b (14—28% и 45—49% соответственно). При сравнении с обычными  $\alpha$ -интерферонами установлена приблизительно в 2 раза более высокая частота устойчивого вирусологического ответа при применении пег-интерферонов. Результаты комбинированной терапии (см. “Рибавирин”).

---

## Противопоказания

---

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердца, выраженные нарушения функции печени (декомпенсированный цирроз), почек или системы кровотока, эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС; беременность и лактация.

---

## Побочные эффекты

---

**Наблюдаются часто:** лихорадка, озноб, слабость, головная, мышечная и суставная боль (они обычно наиболее выражены после первых инъекций, затем уменьшаются или исчезают).

**Наблюдаются относительно редко:** слабость, потливость, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, сухость во рту, потеря массы тела, диарея, боль в животе, запоры, метеоризм, усиленная перистальтика, изжога, анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, повышение трансаминаз, кашель, одышка, головокружение, расстройства зрения, ишемическая ретинопатия, депрессия, сонливость, ажитация, бессонница, нарушения сознания, кожная сыпь.

Особого внимания врача заслуживают: 1) прогрессирующая цитопения (развивается преимущественно у больных циррозом; обычно требует снижения дозы или временной отмены ЛС); 2) депрессивные состояния (в редких случаях возможны суицидальные попытки).

Переносимость пег-интерферонов сопоставима с таковой обычных  $\alpha$ -интерферонов. В ряде исследований отмечена несколько более высокая частота нейтропении при лечении пег-интерферонами.

---

## Взаимодействия

---

Нарушает метаболизм пропранолола, диазепама, теофиллина, варфарина, фенитоина, циметидина.

## Аналоги нуклеотидов

### Рибавирин

---

#### Механизм действия

---

В клетках превращается в моно- и трифосфаты. Рибамидил-5'-монофосфат **конкурентно ингибирует дегидрогеназу инозинмонофосфата и подавляет синтез вирусных ДНК и РНК**. Монотерапия рибавирином не приводит к стойкой элиминации HCV РНК.

---

#### Фармакокинетика

---

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность составляет 45—65%. Не связывается с белками крови. Метаболизируется путем фосфорилирования с образованием активных производных. Инактивация осуществляется деривозилированием с последующим гидролизом. Выводится с мочой в форме метаболитов и в неизменном виде.

---

#### Место в терапии вирусных гепатитов

---

Хронический гепатит С (только в комбинации с  $\alpha$ -интерфероном: монотерапия рибавирином, как правило, неэффективна).

Комбинированная терапия  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином характеризуется существенно более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -интерфероном и ведет к стойкому исчезновению сывороточной HCV РНК у 40—49% больных. При инфицировании генотипом 1b частота элиминации вируса составляет 29—34%. При оценке эффективности терапии большое значение при-

дается соблюдению пациентом предписаний врача на протяжении всего курса лечения. Так, по данным одного исследования, у больных, получивших  $\geq 80\%$   $\alpha$ -интерферона и  $\geq 80\%$  доз рибавирина в течение  $\geq 80\%$  из 48 недель лечения, стойкое исчезновение вирусной РНК наблюдалось у 42% больных с генотипом HCV 1b и у 91% с генотипом HCV 2/3.

Еще большей эффективности противовирусного лечения можно достигнуть путем комбинации пег-интерферонов  $\alpha 2a$  и  $\alpha 2b$  и рибавирина. Общая частота элиминации HCV РНК составляет 61—72%, у больных с генотипом 1b — 48—63%, с генотипом 2/3 — 88—94%. Как и случае с обычным  $\alpha$ -интерфероном, наиболее высока вероятность успеха у больных, четко соблюдающих предписанные режим терапии и дозировку ЛС.

---

#### Противопоказания и предостережения

---

Противопоказаниями служат гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гемоглобинопатия (талассемия, серповидно-клеточная анемия и др.), тяжелые заболевания почек, аутоиммунный гепатит и другие аутоиммунные заболевания, болезни щитовидной железы, депрессия, суицидальные попытки в анамнезе, беременность, лактация (необходимо прекратить грудное вскармливание).

Пациентки детородного возраста во время лечения и минимум 6 месяцев после него должны использовать эффективные методы контрацепции. У пожилых больных необходима предварительная оценка функции почек. Рибавирин

должен применяться с осторожностью при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тяжелой патологии легких, сахарном диабете со склонностью к кетоацидозу, тромбофлебите, угнетении костномозгового кроветворения. Лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови, определение электролитов и креатинина сыворотки, функциональные пробы печени, обязательны перед началом лечения, затем на 2-й и на 4-й недели, а после — по мере необходимости. Лицам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию во время терапии, следует отказаться от вождения автомобиля или управления механизмами.

### Взаимодействие

ЛС, содержащие магний и алюминий или симетикон, снижают биодоступность. При ВИЧ-инфекции сочетание с зидовудином или ставудином может привести к повышению содержания ВИЧ в крови.

### Побочные эффекты

Относительно часто (~у 20%) наблюдаются: гипотензия, нарушение функции щитовидной железы (преимущественно уменьшение содержания тиреотропного гормона), гемолиз (с развитием анемии или без нее), лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия).

Слабо или умеренно выраженная гемолитическая анемия может быть показанием для временного снижения дозы рибавирина, однако не предусматривает его отмену.

## Ламивудин

### Механизм действия

Ламивудин — синтетический аналог **лево-поворачивающего изомера** 2'-3'-дидеокси-3'-тиацитидина, обладающий способностью подавлять синтез ДНК HBV. Действие препарата заключается во внедрении молекулы ламивудина монофосфата в растущую цепь ДНК HBV, что приводит к прекращению ее синтеза. В связи с тем, что все естественные нуклеозиды представлены правоповорачивающими изомерами, левоворачивающая структура препятствует распознаванию ламивудина протеинами, взаимодействующими с нуклеозидами в процессе построения ДНК и обладающими высокой избирательностью в отношении **право- или левоворачивающих изомеров**. Кроме того, такая пространственная структура позволяет избежать взаимодействия ламивудина с белками и нуклеиновыми кислотами человека, что ограничивает возможность побочных токсических эффектов. Подавление синтеза вирусной ДНК, с одной стороны, сопровождается уменьшением высвобождения вирионов из клеточного ядра, с другой — способствует уменьшению ядерного пула вирусной ДНК. Подавляя синтез ДНК вируса, ламивудин не обладает прямым воздействием на продукцию вирусных белков. Снижение титра антигенов HBV в сыворотке, вероятно, происходит вторично. Этим можно объяснить быстрое наступление клиренса HBV ДНК и отсроченное снижение титров HBsAg и HBeAg.

Наиболее часто встречающаяся мутация представлена заменой метионина на валин или изолейцин (M-V/I) в высококонсервативном YMDD-локусе С-домена Р-области генома. Локус YMDD — это каталитический сайт ДНК-полимеразы. У некоторых пациентов наряду с замещением метионина валином выявляется до-

полнительная мутация в домене В, приводящая к замене лейцина на метионин (L-M). Исследования *in vitro* продемонстрировали способность этих мутантов к репликации и существенно более низкую чувствительность к ингибирующему действию ламивудина (в 100 — 10 000 ниже таковой для “дикого” вируса). Аналогичные мутации с замещением метионина в YMDD-локусе ВИЧ описаны у больных с ламивудин-резистентной ВИЧ-инфекцией.

Клиническое значение YMDD-мутаций достаточно велико. По данным разных авторов, через 1 год терапии ламивудином YMDD-мутанты выявляются у 14—32% больных хронической HBV-инфекцией; это количество может достигать 42% и 52% через 2 и 3 года лечения соответственно. Во всех исследованиях отмечена прямая корреляция частоты селекции YMDD-мутантов с исходной сывороточной концентрацией HBV ДНК, индексом гистологической активности воспаления печени, активностью АЛТ и индексом массы тела. Как уже указывалось, клинически селекцию YMDD-мутантов можно заподозрить по появлению HBV ДНК в сыворотке после ее первичного исчезновения на фоне продолжающейся терапии.

Наряду со сниженной чувствительностью к ламивудину YMDD-мутанты обладают меньшей репликативной активностью, поэтому после прекращения терапии “дикий” вирус постепенно вытесняет мутантный. Более того, хотя биохимический, вирусологический и гистологический ответ на ламивудин при накоплении мутантов ухудшается, вирус все-таки сохраняет достаточную чувствительность к этому ЛС. Продолжение терапии может вести к снижению уровня АЛТ, концентрации вирусной ДНК и улучшению гистологической картины печени, в том числе уменьшению фиброза. Селекция YMDD-мутантов не предотвращает сероконверсию по

НВеAg, хотя и снижает ее частоту: 22% по сравнению с 50% при “диком” вирусе. В данном случае под “диким” вирусом подразумевается HBV с отсутствием мутации Р, а не пресоре области генома. Что касается пресоре-мутантов, то имеются данные, что они сохраняют чувствительность к ламивудину, несмотря на селекцию YMDD-мутаций на фоне терапии.

## Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается (биодоступность 86%). Абсорбцию замедляет присутствие пищи в желудке: в 3—3,5 раза удлинняется время достижения  $C_{\max}$  и на 40% снижается ее значение. Связывание с белками плазмы составляет 36%; на поверхности эритроцитов адсорбируется до 57% дозы. Подвергается незначительной (~5%) биотрансформации в печени с образованием неактивного метаболита — транссульфоксида. Экскретируется почками в основном в неизмененном виде; частично выделяется с грудным молоком.  $T_{1/2}$  — 3—5 ч. Некоторые параметры фармакокинетики представлены в таблице 11.3.

**Таблица 11.3** Параметры фармакокинетики ламивудина

Биодоступность	86%
$T_{1/2}$	3—5 ч
Экскреция с желчью	5%
Экскреция с мочой	95%

## Место в терапии вирусных гепатитов

Показаниями служит хроническая HBV-инфекция, в том числе на стадии декомпенсированного цирроза. Имеются данные о более высокой эффективности ламивудина по сравнению с  $\alpha$ -интерфе-

роном у HBeAg-негативных больных. Возможно назначение в повышенной дозе при хронической HCV-инфекции при наличии противопоказаний к  $\alpha$ -интерферону, хотя вероятность вирусологического и гистологического ответа низка.

Применяется в дозе 100 мг/сут внутрь, детям — 2 мг на кг/сут. Курс лечения — не менее 12 месяцев. При назначении более длительных курсов следует учитывать высокую вероятность селекции мутантных по гену ДНК-полимеразы штаммов вируса, обладающих более низкой чувствительностью к ламивудину. При хронической HCV-инфекции дозировка от 300 до 600 мг/сут.

Нормализация АЛТ при хроническом гепатите В наблюдается у 41—72% пациентов, уменьшение индекса гистологической активности у 49—70%, уменьшение индекса фиброза — у 34—47%. У 86—90% отмечается клиренс HBV ДНК и сероконверсия по HBeAg (у больных, инфицированных “диким” — HBeAg-позитивным вирусом). Вместе с тем у большинства пациентов вирусологический ответ не является стойким. У 10—15% пациентов рецидив репликации HBV наступает на фоне лечения, что обусловлено селекцией резистентных штаммов вируса. Эта селекция чаще происходит у реципиентов, получающих противовирусное лечение после трансплантации печени, что, вероятно, связано с усиленной репликацией HBV на фо-

не медикаментозной иммуносупрессии.

Имеются отдельные указания о более высокой эффективности комбинированной терапии хронического гепатита В  $\alpha$ -интерфероном и ламивудином.

---

### Противопоказания и предостережения

---

Противопоказаниями служат гиперчувствительность к ЛС, кормление грудью (исключается на время лечения), возраст до 3 месяцев (данные о безопасности отсутствуют).

---

### Взаимодействия

---

Триметоприм повышает концентрацию в крови.

---

### Побочные эффекты

---

ЛС, как правило, хорошо переносится. Вместе с тем у некоторых больных возникают головная боль, головокружение, слабость, нарушения сна, гипотимия, нейропатия, кашель, гриппоподобный синдром, анорексия, тошнота, рвота, диарея. Описаны также панкреонекроз, миалгия, артралгия, лейкопения, анемия, лихорадка, потливость, аллергические реакции (единичные случаи).

## Производные амантана

---

### Механизм действия

---

Амантадин предположительно нарушает транскрипцию вирусной РНК и блокиру-

ет мембранные протеины, участвующие в проникновении вируса в клетку.



## Фармакодинамика

$C_{\max}$  в крови определяется через 4 ч после приема внутрь.  $T_{1/2}$  — около 15 ч. Выделяется в основном почками в неизменном виде.

## Место в терапии вирусных гепатитов

Показанием к назначению служит хронический гепатит С в составе комбинированной терапии с  $\alpha$ -интерфероном или  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином.

Данные по результатам применения тройной терапии ( $\alpha$ -интерферон + рибавирин + амантадин) относительно немногочисленны. Частота стойкой элиминации HCV РНК составляет около 50% при инфицировании генотипом 1b и около 60% при генотипах 2/3.

## Противопоказания и предостережения

ЛС противопоказано при гиперчувст-

вительности, острых и хронических заболеваниях почек, беременности.

Ограничения к применению: психические заболевания, эпилепсия, тиреотоксикоз, застойная сердечная недостаточность, ортостатическая гипотензия, аллергические дерматиты. Назначение в период лактации требует прекращения грудного вскармливания.

## Взаимодействия

Усиливает эффект стимуляторов ЦНС и противопаркинсонических ЛС.

## Побочные эффекты

Головная боль, бессонница, диспепсия, тревожность, раздражительность, галлюцинации, анорексия, ксеростомия, периферические отеки, ортостатическая гипертензия.

## Вакцины для профилактики вирусных гепатитов

Вакцины применяют для стимуляции иммунитета против определенных вирусов гепатита. Вакцинация более, чем в 90% случаев позволяет предотвратить развитие заболевания при после-

дующем контакте с вирусом. В настоящее время разработаны вакцины против вирусов гепатита А и В; разрабатывается вакцина против вируса гепатита С.

### Вакцина для профилактики вирусного гепатита А

#### Механизм действия и фармакологические эффекты

Вакцины используются для профилактики вирусного гепатита А путем стимуля-

ции специфического иммунитета против него. Механизм действия вакцин связан с входящими в их состав инактивированным вирусом гепатита А, стабилизированных на гидроокиси алюминия. Вакцины содержат следовые количества неомидина. Данный вид вакцин неэффективен против других гепатитов.

---

## Место в терапии

---

Обычно вакцины для профилактики гепатита А используются у взрослых и детей начиная с 2 лет. Вакцинопрофилактика рекомендуется лицам, находящимся в эпидемиологически неблагополучных регионах, а также представителям следующих групп риска.

### Профессиональные вредности:

- медицинский персонал;
- работники канализационных и водопроводных служб;
- работники предприятий общественного питания и пищевой промышленности.

### Особые вредности:

- больные гемофилией;
- пациенты с множественными гемотрансфузиями;
- наркоманы, применяющие наркотики внутривенно;
- гомосексуалисты.

Вакцинацию проводят путем внутримышечной инъекции. Обычно рекомендуется использовать дельтовидную мышцу (из-за вариабельности жирового слоя на ягодичных мышцах). При проведении инъекции обязательно следует убедиться в том, что игла не попала в кровеносный сосуд. У пациентов с геморрагическими диатезами вакцинацию можно проводить путем подкожной инъекции.

Обычная взрослая доза вакцины — 0,5 мл для каждого введения. Первичная вакцинация проводится путем однократного введения вакцины. Вторичная вакцинация проводится путем введения одной дозы через 0,5—1,5 лет. Приобретенный иммунитет сохраняется не менее 10 лет.

---

## Побочные эффекты

---

Вакцинация обычно переносится хорошо, побочные эффекты развиваются лишь у лиц с повышенной чувствительностью. Они включают в себя:

- чаще всего — умеренное повышение температуры тела, повышенную утомляемость или чувство усталости, головную боль, боль в мышцах и суставах, диспептические явления;
- боль и покраснение в месте введения. Крайне редко — уплотнение в месте введения;
- чрезвычайно редко — обратимое повышение трансаминаз печени.

Обычно указанные побочные эффекты не являются выраженными, проходят в течение нескольких дней после проведения вакцинации и не требуют врачебного вмешательства.

Несмотря на то что современные вакцины подвергаются тщательной очистке от балластных белков, как и на любые иммунобиологические препараты на вакцину или ее компоненты возможно развитие аллергических реакций (реакций гиперчувствительности). Это является противопоказанием для проведения дальнейшей вакцинации.

---

## Противопоказания

---

Вакцинация не должна проводиться в следующих случаях:

- при повышенной температуре тела;
- при острых заболеваниях;
- при обострениях хронических заболеваний;
- при гиперчувствительности к вакцине или ее компонентам (в частности, к неомицину);
- у детей до 2 лет.

## Предостережения

Исследования о влиянии вакцины на развитие плода не проводились. Однако рекомендуется воздержаться от вакцинации на период беременности и кормления грудью.

С осторожностью проводят вакцинацию у лиц с заболеваниями печени.

Слабый иммунный ответ на вакцинацию может наблюдаться у лиц с иммунодефицитами или получающих иммуносупрессивную терапию.

Вакцину не следует замораживать.

Не следует вводить вакцину для профилактики гепатита А с другими вакцинами в одном шприце.

Данные об эффективности вакцинации лиц, зараженных гепатитом А, отсутствуют.

## Лекарственные взаимодействия

Вакцины против гепатита А можно применять одновременно с иммуноглобулинами при условии использования различных частей тела для инъекций.

При условии использования для вакцинации различных частей тела вакцинация против гепатита А не влияет на эффективность применения других инактивированных вакцин (рекомбинантная вакцина против гепатита В, брюшнотифозная вакцина, вакцина против желтой лихорадки, некоторые вакцины против гриппа и др.). Эффективность одновременного применения вакцины для профилактики гепатита А и вакцин, не представляющих собой инактивированные вирусы, не установлена.

Иммуносупрессанты могут снизить эффективность вакцинации против гепатита А.

## Вакцины для профилактики вирусного гепатита В

Вакцины используются для стимуляции специфического иммунитета против вирусного гепатита В. Вакцина содержит поверхностный (австралийский) антиген вируса. В составе вакцины практически отсутствуют балластные белки, что резко снижает вероятность развития реакций гиперчувствительности на вакцины.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Вакцины используются для профилактики вирусного гепатита В путем стимуляции специфического иммунитета против него. Механизм действия вакцин связан с индукцией образования антител на поверхностный антиген вируса гепатита В или его антигенами. Титр антител 10 МЕ/мл и более считается достаточным для формирования устойчивого иммунитета против вируса гепатита В. Этот титр отмечается у 95% и более лиц после курса вакцинации.

Данный вид вакцин также эффективен против вируса гепатита D, который не развивается самостоятельно (в отсутствие гепатита В).

## Место в терапии

Обычно вакцины для профилактики гепатита В используются у взрослых и детей начиная с рождения. Вакцинопрофилактика рекомендуется для следующих групп риска:

- медицинских работников;
- лиц, подвергающихся хирургическим или стоматологическим вмешательствам;
- наркоманам, использующим внутривенное введение наркотиков;

- лицам, в чьем окружении находятся больные гепатитом В.

Вакцинацию проводят путем внутримышечной инъекции. Обычно рекомендуется использовать дельтовидную мышцу, у детей до 2 лет — переднюю поверхность бедра. При проведении инъекции обязательно следует убедиться в том, что игла не попала в кровеносный сосуд.

Обычная доза для детей до 15 лет — 0,5 мл (50 мкг), лиц старшего возраста — 1 мл. Иммунизация может проводиться по двум схемам — “быстрой” (0, 1, 2, 12 мес) и “обычной” (0, 1, 6 мес). Быстрая схема обычно используется при необходимости за короткий срок достигнуть иммунитета против гепатита В: отъезд в эпидемиологически неблагополучный регион, угроза инфицирования гепатитом В. В последнем случае также рекомендуется одновременное введение антител против гепатита В, инъекции которыми следует делать в другие участки тела, чем вакцины против гепатита В.

У детей, рожденных носительницами вируса гепатита В, первичная иммунизация проводится сразу же после рождения в дозе 0,1 мл. Дальнейшая иммунизация может проводиться по “быстрой” или обычной “схеме”.

Больным, находящимся на гемодиализе, показана четырехкратная повторная вакцинация — через 5 лет.

## Побочные эффекты

Обычно вакцинация против гепатита В переносится хорошо. Возможны развитие болезненности в месте инъекции и умеренное повышение температуры тела, недомогания, головная боль, боли в суставах и мышцах, кишечная диспепсия, преходящее повышение трансами-

наз печени. Обычно эти симптомы самостоятельно исчезают в течение 1—2 дней после вакцинации.

На инактивированные вакцины чаще отмечается развитие реакций гиперчувствительности, чем на вакцины, содержащие антигены вируса гепатита В.

## Противопоказания

Специфическим противопоказанием служит наличие реакций гиперчувствительности на вакцину или ее компоненты. При этом следует иметь в виду, что в состав вакцины входят дрожжи. Поэтому реакции гиперчувствительности могут отмечаться у лиц, не переносящих содержащие дрожжи продукты (квас, хлеб, выпечка и т.д.).

Вакцинацию не следует проводить при повышенной температуре тела пациента, острых воспалительных заболеваниях или обострении хронических заболеваний.

## Предостережения

Безопасность вакцинации во время беременности и кормления грудью не изучена, однако считается, что кормление грудью не является противопоказанием к применению вакцины.

Вакцинация может быть неэффективна у лиц с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Вакцинация может быть малоэффективна у лиц с иммунодефицитами или получающих иммуносупрессивную терапию.

Из-за длительного периода развития иммунитета к моменту иммунизации может развиваться заражение вакцинированного.

У больных пожилого возраста, с ожирением, курильщиков эффективность вакцины может быть снижена.

## Лекарственные взаимодействия

Фармацевтически вакцины против гепатита В несовместимы с другими ЛС (в одном шприце).

Нет данных о том, чтобы вакцины, содержащие антигены гепатита В, влияли на эффективность применения других вакцин.

Иммуносупрессанты ослабляют эффекты вакцин.

## Литература

1. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* № 2—6, 2001; с. 21—24.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* № 2, 2002; с. 25—29.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* № 3, 2001; с. 7—11.
4. Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Михайлов М.И., Кузин С.Н., Ясинский А.А., Лыткина И.Н., Храпунова И.А., Романенко В.В., Хасанова В.А., Ананьев В.А. Итоги 10-летнего применения вакцины *Engerix B* для профилактики HB-вирусной инфекции в России. *НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Федеральный, Московский городской и Свердловский областной центры Госсанэпиднадзора*, 2001.
5. Andre F., Coates T., Wilson R., Patrick G., Watson V. Meta-analysis of published clinical studies on two yeast-derived hepatitis B vaccines to determine attainable seroprotection rates. *Antiviral therapy* 2000; 5 (Suppl. 1): B45, abstract B082.
6. Banatvala J., Van Damme P., Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*. 2001; p. 877—885
7. Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J. Hepatol.* v. 32 (suppl.), 2000; p. 98—112.
8. Ferenci P. Evaluation of clinical efficacy IFN + Ribavirine + Amantadine — therapy in patients with chronic hepatitis C. *Amer. J. Gastroenterol.* 1999; v. 6; p. 1234—1238.
9. Schalm S. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut.* v. 46, 2000; p. 562—568.
10. Van Ness M.M., Gurney M.S., Jones D.M. (eds). *Handbook of gastrointestinal drug therapy*. Boston, N.Y., Toronto, London. Little, Brown and Company. 1995; 439 p.
11. Vryheid R.E., Kane M.A., Muller N., Schatz G.C., Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine*. 2001; p. 1026—1037.



## Отечественный опыт противовирусной терапии гепатита С с использованием ПегИнтрона<sup>1</sup>

По данным зарубежных исследований, индивидуальный подбор дозы ПегИнтрона (1,5 мкг/кг) и Ребетолы (>10,6 мг/кг) позволяет увеличить частоту достижения устойчивого вирусологического ответа до 61% и получить наибольший “гистологический” ответ: снижение индекса гистологической активности (ИГА) в 73% и степени фиброза — в 24% случаев [Manns M.P. et al. *Lancet* 2001; 358: 958 — 965; Poynard T. et al. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303 — 1313].

С целью оценить эффективность и переносимость комбинированной те-

рапии ПегИнтроном и Ребетолом у первичных больных хроническим гепатитом С (ХГС) при индивидуальном подборе доз препаратов в России мы проанализировали результаты лечения 52 больных ХГС, не получавших ранее лечение препаратами интерферона альфа (ИФН $\alpha$ ). Больным назначались ПегИнтрон в дозе 1,5 мкг/кг веса п/к и Ребетол в дозе 800—1200 мг внутрь ежедневно в течение 26—52 недель.

Характеристика и результаты лечения больных представлены в **таблице**.

Характеристики		генотип		Всего
		1	2—3	
Пол (М/Ж)		14/6	22/10	36/16
Возраст, Ме (Max—Min), гг		30 (20—57)	26 (18—54)	26 (18—57)
Вес, Ме (Max—Min), кг		76 (57—91)	73 (53—110)	75 (53—110)
АЛТ (нормы, 95%CI)		2,1—3,3	2,4—4,5	2,5—4
ИГА по Knodell (n=31)	Минимальный (0—3)	1	3	4 (13%)
	Низкий (4—6)	7	12	19 (61%)
	Умеренный (7—12)	2	6	8 (26%)
ГИС (n=31)		2 балла	1	3
Путь инфицирования	гемотрансфузии	5	3	8
	наркотики	4	19	23
	другие	4	3	7
	не известен	7	7	14
Виремия	Низкая (<2млн коп/мл)	12	24	36 (69%)
	Высокая (>2млн коп/мл)	8	8	16 (31%)
Длительность лечения 26 нед		1	6	7
Длительность лечения 52 нед		17	24	41
Выбывшие больные*		2	2	4
<b>Итого больных</b>		<b>20 (39%)</b>	<b>32 (61%)</b>	<b>52</b>
БВО к 4 нед, n=52		12	27	39
БВО к 12 нед, n=48		18	30	48
<b>УВО*** (n=52)</b>		<b>15 (75%)</b>	<b>28 (88%)</b>	<b>43 (83%)</b>

80/80/80**	18	30	48
УВО (80/80/80)	83%	93%	90%

\* Лечение прекращено на 4—26 нед из-за развития депрессии и раздражительности у двух больных, из-за развития неврологической симптоматики у одного человека. Два человека отказались от лечения по причинам, не связанным с развитием побочных явлений (у одного из них, с генотипом 1HCV и низким уровнем виремии, наблюдался устойчивый ответ на лечение).

\*\* Больные, получившие не менее 80% доз препаратов в течение не менее 80% исходно определенной длительности лечения (26 или 52 недели).

\*\*\* Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — отрицательный результат исследования HCV РНК в сыворотке крови при качественной ПЦР через 6 месяцев после окончания лечения.

У всех больных в первые месяцы лечения наблюдался гриппоподобный синдром различной степени тяжести, слабость и раздражительность: до окончания лечения субфебрилитет в дни инъекций ПегИнтрона сохранялся у 13 больных, у 2-х больных лихорадка достигала степени фебрильной. Снижение массы тела также отмечалось у подавляющего большинства больных ( $M \pm SD$ :  $8 \pm 4,2$  кг). Значительная потеря веса наблюдалась у 2-х больных и составила, соответственно, 16 и 18 кг (16% и 23%). После окончания лечения вес тела восстановился, температура тела нормализовалась. Умеренное выпадение волос наблюдалось у 28 (54%) больных, преходящая депрессия легкой степени — у 10 (19%) человек, гиперемия в местах инъекций ПегИнтрона — у 25 больных (48%).

Средняя степень снижения гемоглобина составила  $31,4 \pm 10,6$  г/л. Снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л на-

блюдалось у 9 (17%) больных и нейтропения менее 750 000/мкл — у двух больных, что потребовало временной коррекции дозы препаратов. Субклиническое течение гипотиреоза имело место у 14 (27%) больных, и только в 5 (10%) случаях потребовалось назначение гормональной заместительной терапии. Коррекция дозы ПегИнтрона не проводилась.

## Заключение

Индивидуальное дозирование ПегИнтрона и Ребетол с учетом массы тела и высокая приверженность больных лечению (больные, получившие не менее 80% доз препаратов в течение не менее 80% исходно определенной длительности лечения) **позволили достигнуть устойчивого ответа в 90% случаев, при этом у больных с 1-м генотипом — в 83% случаев.** Побочные явления в большинстве случаев носили преходящий характер и не требовали отмены лечения.

1 Авторы ст.: Никулина Е.Н., Громова Н.И., Лопаткина Т.Н., Крель П.Е., Иваников И.Г., Сюткин В.Е., Игнатова Т.М., Богомолов Б.П.

## Глава 12. Препараты 5-аминосалициловой кислоты

### Указатель описаний ЛС

#### Препараты 5-АСК:

Месалазин	818
Салюфальк	922
Олсалазин	
Сульфасалазин	932
Сульфасалазин	931

Производные 5-аминосалициловой кислоты имеют важное значение в лечении неспецифического язвенного колита и болезни Крона. 5-аминосалициловая кислота по химической структуре сходна с парааминосалициловой кислотой (ПАСК), но противотуберкулезной активностью не обладает. Она оказывает противовоспалительное действие, отчасти сходное с эффектом нестероидных противовоспалительных ЛС (салицилатов), а также иммуномодулирующее действие. 5-аминосалициловая кислота является составной частью молекул сульфасалазина и его аналогов. При плохой переносимости сульфаниламидов она применяется в виде монопрепарата месалазина. Сульфасалазин, салазопиридазин и салазодиметоксин представляют собой азосоединения салициловой кислоты с сульфаниридином, салазопиридазином или салазодиметоксином соответственно. Они накапливаются в соединительной ткани, в том числе кишечника, и постепенно высвобождают 5-аминосалициловую кислоту и сульфаниламиды, обладающие бактериостатическими свойствами в отношении стрептококков, пневмококков, гонококков, кишечной палочки и ряда других микроорганизмов. Наибольшей клинической эффективностью среди ЛС этой группы отличается сульфасалазин. Салазопиридазин и салазодиметоксин в последние годы используются редко.

### Механизм действия

Механизм действия месалазина на слизистую оболочку кишечника не до конца ясен. Месалазин подавляет продукцию простагландинов за счет ингибирования циклооксигеназы. Однако этот эффект не является значимым при лечении воспалительных заболеваний кишечника, так как было показано, что более мощные ингибиторы циклооксигеназы, например индометацин, не оказывают терапевтического эффекта при данных заболеваниях. Более важен механизм подавления месалазином липооксигеназного пути ме-



таболизма арахидоновой кислоты, в частности в нейтрофилах. Также было доказано дозозависимое ингибирование высвобождения лейкотриена В<sub>4</sub> и сульфидопептидных лейкотриенов. В условиях высокой концентрации месалазина снижается миграция, дегрануляция, способность к фагоцитозу и образованию свободных радикалов нейтрофилами. Кроме того, месалазин ингибирует синтез активирующего фактора тромбоцитов. Недавние полученные данные свидетельствуют, что месалазин способен снижать продукцию интерлейкина-1, интерлейкина-6 и рецепторов к интерлейкину-2 в слизистой оболочке ЖКТ, что говорит о прямом иммуномодулирующем действии этого ЛС.

Хотя общепринято, что терапевтическим эффектом обладает 5-аминосалициловая кислота (месалазин), многочисленные исследования показали, что собственно сульфасалазин (ЛС, состоящее из сульфамиридина и 5-аминосалициловой кислоты) имеет противовоспалительное действие, отличающееся от 5-аминосалициловой кислоты. Так было установлено, что сульфасалазин подавляет фосфолипазу А<sub>2</sub>, ключевой фермент каскада арахидоновой кислоты, и блокирует рецепторы к фактору некроза опухоли альфа (TNF). Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями значительно более высокой эффективности сульфасалазина по сравнению с 5-аминосалициловой кислотой при лечении ревматоидного артрита, в связи с этим при сочетании хронических воспалительных заболеваний кишечника с суставами рекомендуется использование сульфасалазина.

---

### Фармакокинетика

---

Сульфасалазин состоит из салициловой кислоты, связанной нитросоедине-

нием с сульфамиридином. При пероральном приеме 70—80% ЛС в неизменном состоянии достигает терминального отдела подвздошной и толстой кишки, где происходит бактериальное расщепление диазосоединения молекулы с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты и сульфамиридина. Сульфонамидная часть очень быстро и практически полностью всасывается, затем метаболизируется в печени (ацетируется и гидроксилируется) и выводится почками. 5-аминосалициловая кислота большей частью выводится вместе с калом в неизменном виде, лишь 25% ацетируется бактериями и эпителиальными клетками кишки, всасывается и выводится почками.

Помимо сульфамиридинового остатка, молекула 5-аминосалициловой кислоты может быть соединена с индифферентным носителем, отщепляющимся только при повышении pH более 7 (эудражит S) или более 6 (эудражит L) в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, или с переносчиком, не зависящим от pH (ацетилцеллюлоза) с высвобождением, начиная с проксимальных отделов ЖКТ.

Абсорбированный месалазин быстро ацетируется до ацетил-5-аминосалициловой кислоты в стенке кишки и печени, которая затем выводится почками.

---

### Место в терапии

---

ЛС 5-аминосалициловой кислоты наряду с кортикостероидами относятся к базисным ЛС при терапии **неспецифического язвенного колита и болезни Крона** как в активную фазу, так и для поддержания ремиссии.

## Противопоказания и предостережения

### Основные противопоказания.

- Гиперчувствительность к ЛС.
- Выраженные нарушения функции почек.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Болезни крови.
- Детский возраст (до 2 лет).

### Прием во время беременности

Месалазин давно используется и достоверно безопасен во время беременности. ЛС плохо всасывается и практически не преодолевает плацентарный барьер. Месалазин вполне может быть рекомендован для поддержания и индукции ремиссии у беременных. В экспериментальных исследованиях эмбриотоксическое и фетотоксическое действие месалазина и отрицательное влияние на фертильность были выявлены только при применении в экстремально высоких дозах. Тератогенное действие месалазина не обнаружено.

Месалазин в обычных дозах безопасен, однако высокие дозировки могут приводить к развитию интерстициального нефрита у новорожденных и потому не рекомендуются при беременности.

## Гериатрическая практика

Частота развития побочных эффектов у пожилых лиц не повышена. Однако чаще встречающееся нарушение почечной функции у пожилых требует коррекции дозы.

## Побочные эффекты

Значительную часть побочных эффектов сульфасалазина, салазопиридазина и салазодиметоксина как токсических (дозозависимых), так и аллергических (дозонезависимых) (см. табл 12.1) приписывают сульфаниламидным компонентам. Только свободная, несвязанная, метаболизированная (глюкуронированная) форма сульфаниламидов способна вызывать побочные эффекты, что в свою очередь связано со способностью больного как ацетилатора. В группе быстрых ацетилаторов дозозависимые (токсические) побочные эффекты наблюдаются значительно чаще. Частые побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и головная боль, в большинстве случаев исчезают после уменьшения дозы. Однако реже развивающиеся аллергические и гиперергические реакции (например, агранулоцитоз, гемолитическая анемия) требуют немедленной отмены ЛС.

Начало терапии с малой дозы 0,5 г/сут (8 мг/кг массы тела/сут) с постепенным

**Таблица 12.1 Побочные эффекты сульфасалазина**

Дозозависимые (токсические)	Дозонезависимые (аллергические)
Тошнота	Экзантема
Рвота	Гемолитическая анемия
Лихорадка	Агранулоцитоз
Головная боль	Эпидермиолиз
Выпадение волос	Фиброз легких
Мальабсорбция фолиевой кислоты	Нарушение подвижности сперматозоидов
	Гепатит
	Панкреатит

подъемом дозы в 3 раза в течение 4—6 дней значительно снижает частоту вышеперечисленных токсических побочных эффектов. Так как обратимые нарушения двигательной способности сперматозоидов связывают с сульфаниламидной частью молекулы, для восстановления репродуктивной способности следует перевести больного на прием месалазина.

Длительные наблюдения на животных **не показали** канцерогенного и мутагенного эффекта месалазина.

### Взаимодействия

Защелкнение среды содержимого толстой кишки под действием лактулозы может нарушать высвобождение месалазина из форм, предназначенных для постепенного или отсроченного высвобождения. Сочетание месалазина с ИПП усиливает всасывание последних за счет повышения pH содержимого ЖКТ.

### Литература

1. Bondesen S., Hegnhoj J., Larsen F. et al. *Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid in man following administration of intravenous bolus and per os slow-release formulation. Dig. Dis. Sci.* 1991; v. 36, p. 1735—1740.
2. Lim A.G., Hine K.R. *Fever, vasculitic rash, arthritis, pericarditis, and pericardial effusion after mesalazine. Br. Med. J.* 1994; v. 308, p. 113.
3. Peppercorn M.A. *Advances in drug therapy for inflammatory bowel disease. Ann. Intern. Med.* 1990; v. 112, p. 50—60.
4. Small R.E., Schraa C.C. *Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical applications of mesalamine for the treatment of inflammatory bowel disease. Pharmacotherapy.* 1994; v. 14, p. 385—398.
5. Thomson A.B.R. *Review article: new developments in the use of 5-aminosalicylic acid in patients with inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther.* 1991; v. 5, p. 449—470.

# Глава 13. Противодиарейные средства

## Указатель описаний ЛС

### Адсорбенты и ионообменные смолы:

Колестипол	
Колестирамин	790
Лигнин гидролизный	
Поливидон	
Уголь активированный	
ЛС, угнетающие перистальтику кишечника	
Лоперамид	806

### Обволакивающие ЛС:

Аттапулгит	
Неоинтестопан	854
Висмута субсалицилат	750
Диосмектит	

Диарея (понос) — учащенное (свыше 2 раз в сутки) опорожнение кишечника с изменением характера стула (от кашицеобразного до водянистого). Она может быть острой (до нескольких дней) и хронической (до нескольких месяцев).

Диарея может иметь инфекционную (токсическую, бактериальную, вирусную или паразитарную) и неинфекционную природу. Неинфекционная диарея может наблюдаться при алиментарных погрешностях, хронических воспалительных заболеваниях органов пищеварительной системы (гипоацидный гастрит, хронический панкреатит, хронические энтерит и колит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), дискинезиях пищеварительного тракта, синдроме раздраженного кишечника, синдроме нарушенного кишечного всасывания, отравлениях грибами, мышьяком, солями тяжелых металлов, побочном действии ЛС (слабительных ЛС, М-холиномиметиков и ингибиторов холинэстеразы, антибиотиков, препаратов магния, желчных кислот и др.), лучевом поражении, острых хирургических заболеваниях (тромбоз мезентериальных сосудов, инвагинация кишечника), постгастрорезекционных синдромах, опухолях кишечника, заболеваниях других органов (инфаркт миокарда, уремия, подагра, сахарный диабет, тиреотоксикоз, дисфункция коры надпочечников), пищевой аллергии.

В патогенезе диареи имеют значение 3 основных механизма: нарушение всасывания воды и электролитов из кишечника, усиление их секреции в просвет кишечника, повышение моторики кишечника. К уменьшению абсорбции приводит нарушение функции кишечных ворсин, к увеличению секреции — нарушение функции клеток, находящихся в криптах между ворсинами. Перемещение воды происходит в соответствии с осмотическим градиентом концентрации ионов натрия и хлора. Абсорбция натрия и хлора сопряжена с всасыванием глюкозы, а также связана с обменом на внутриклеточные ионы водорода и гидроксильные (или карбоксильные) ионы

соответственно. Секреция осуществляется путем транспорта ионов хлора и натрия в просвет кишечника при участии циклических нуклеотидов, ионов кальция, простагландинов и лейкотриенов. При синдроме диареи двигательная активность кишечника изменяется: утрачивается способность гладкой мускулатуры к сегментарным сокращениям, способствующим перемещению кишечного содержимого, но усиливаются ее перистальтические сокращения, способствующие продвижению содержимого по кишечнику. Кроме того, жидкое содержимое может продвигаться пассивно и достигать участков, в которых локализованы чувствительные зоны рефлекса дефекации (рецепторы, которые реагируют на растяжение кишки). Диарея может приводить к тяжелой дегидратации, нарушениям ионного обмена, а также к нарушению всасывания питательных веществ, витаминов, железа.

Лечение при диарее должно быть направлено прежде всего на коррекцию гидро-ионных нарушений. С этой целью используется пероральная регидратационная терапия с применением глюкозо-солевых растворов (содержащих глюкозу, натрий, калий, хлор и гидрокарбонат), реже внутривенная инфузионная терапия. Важным является соблюдение диеты. Специфические ЛС применяются не во всех случаях. Этиотропная терапия может включать антибактериальные или противопаразитарные ЛС, действующие на возбудителей кишечных инфекций и инвазий, ЛС, нормализующие состав микрофлоры (пробиотики) и ферментные препараты. К симптоматическим относятся ЛС, угнетающие перистальтику кишечника (М-холинолитики и агонисты опиоидных рецепторов), антидиарейные ЛС обволакивающего действия и адсорбенты.

## **ЛС, угнетающие перистальтику кишечника (стимулирующие опиоидные рецепторы кишечника)**

К этой группе относятся лоперамид, тримебутин, кодеин и дифеноксилат. При диарее в настоящее время применяется только лоперамид. Морфиноподобные ЛС кодеин и дифеноксилат уступают ему по эффективности, вызывают привыкание и пристрастие и в современных условиях для лечения диареи не используются. Тримебутин назначается в качестве спазмолитического ЛС при болях, связанных с функциональными желудочно-кишечными расстройствами, синдромом раздраженного кишечника и дискинезией желчевыводящих путей.

---

### **Механизм действия и фармакологические эффекты**

---

Лоперамид связывается с опиоидными рецепторами энтероцитов, интрамуральных нейронов кишечника, гладкомышечных клеток кольцевых и продольных волокон кишечной мускулатуры. В отличие от наркотических анальгетиков, оказывает избирательное действие (только на стенку кишечника). Опосредованно (модулируя функцию холинергических и адренергических нейронов через гуаниннуклеотиды) ингибирует

высвобождение ацетилхолина и простагландинов. Снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника. Угнетает перистальтику и замедляет прохождение содержимого по кишечнику. Повышает тонус прямой кишки и анального сфинктера, уменьшает частоту дефекаций. Снижает гиперсекрецию слизи в толстой кишке. Способствует увеличению всасывания воды и электролитов, уменьшению их секреции. Уменьшает потерю секреторных иммуноглобулинов. Устраняет диарею и спастические боли. Действие наступает быстро и продолжается 4—6 ч.

### Фармакокинетика

Лоперамид после приема внутрь абсорбируется на 40%. Накапливается в стенке кишечника. Подвергается биотрансформации первого прохождения в печени, и в системный кровоток поступает незначительное количество неизмененного ЛС. Поэтому его системное действие не выражено. Максимальная концентрация в крови достигается через 5—8,5 ч и составляет  $0,95 \pm 0,37$  нг/мл. С белками плазмы связывается на 97%. Через ГЭБ проникает плохо.  $T_{1/2}$  — 9—15 (в среднем 10,8) ч. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью в виде конъюгированных метаболитов, небольшая часть — с мочой.

### Место в терапии

Лоперамид показан для лечения острой и хронической диареи различного генеза, кроме диареи, вызванной приемом антибиотиков. Он применяется также для регуляции стула у больных с илеостомой (уменьшает его частоту, объем и повышает плотность).

### Противопоказания и предостережения

Лоперамид противопоказан при кишечной непроходимости, остром язвенном колите, псевдомембранозном колите (из-за риска развития токсического мегаколона), дивертикулезе, детском возрасте до 2 лет, кормлении грудью, I триместре беременности, гиперчувствительности к ЛС. Следует учитывать, что лоперамид является симптоматическим ЛС. При кишечной инфекции необходимо этиотропное лечение. При выраженной диарее обязательна регидратационная терапия. Детям до 6 лет, пациентам пожилого возраста, больным с заболеваниями печени, а также при кишечных инфекциях и обезвоживании ЛС следует назначать с осторожностью.

### Взаимодействие

Котримоксазол повышает биодоступность лоперамида путем ингибирования его биотрансформации при первом прохождении через печень. Наркотические анальгетики и М-холинолитики повышают риск развития тяжелого запора.

### Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие живота, дискомфорт и боли в животе, запор, в отдельных случаях — паралитическая кишечная непроходимость.

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, сонливость, головокружение.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

## Обволакивающие ЛС

В эту группу входят препараты природных силикатов магния и алюминия — диосмектит и аттапульгит, а также висмута субсалицилат. Последний описан в разделе “Протективные средства”.

---

### Механизм действия

---

ЛС данной группы оказывают защитное (обволакивающее и вяжущее) действие на слизистую оболочку желудка и кишечника и адсорбируют токсины, некоторые бактерии, воду и газы в ЖКТ. Устраняют спазмы кишечника, уменьшают объем кишечного содержимого, способствуют образованию оформленного стула, снижают частоту дефекаций, уменьшают токсикоз. Диосмектит характеризуется наилучшей текучестью и обволакивающей способностью, увеличивает количество слизи, образует поливалентные связи с гликопротеидами слизи и повышает стабильность слизистого барьера, который защищает слизистую оболочку пищеварительного тракта от повреждающего действия соляной кислоты, желчи, микроорганизмов, их токсинов и других раздражителей. Протективный эффект аттапульгита связан в основном с его вяжущим действием и образованием тонкой пленки на слизистой оболочке. Оба ЛС оказывают местное противовоспалительное и гемостатическое действие. Диосмектит также действует на ротавирусы, являющиеся частой причиной диареи у детей.

---

### Фармакокинетика

---

Диосмектит и аттапульгит не абсорбируются из ЖКТ и выводятся из организма в неизмененном виде.

---

### Место в терапии

---

Показаниями являются острая диарея различного генеза у взрослых и детей, а для диосмектита — также хроническая диарея и боли при эзофагите, гастродуодените, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, колите.

---

### Противопоказания и предостережения

---

ЛС противопоказаны при кишечной непроходимости и повышенной чувствительности к ним. Аттапульгит не применяется у детей до 3 лет и с большой осторожностью назначается детям до 6 лет.

---

### Взаимодействие

---

Диосмектит и аттапульгит уменьшают всасывание из кишечника других ЛС.

---

### Побочные эффекты

---

В отдельных случаях возможны запоры и аллергические реакции.

## Адсорбенты и анионообменные смолы

К адсорбентам относятся активированный уголь, продукты переработки лигнина, полимерные ЛС на основе поливинона, анионообменные смолы — колестирамин и колестипол. Раньше в качестве адсорбентов использовали также каолин и мел, увеличивающие вязкость каловых масс.

### Механизм действия

ЛС этой группы обладают большой поверхностной активностью и неизбирательно адсорбируют различные микроорганизмы, токсины, яды, витамины, лекарства, аллергены, желчные кислоты, эндогенные метаболиты (холестерин, билирубин, мочевины), жидкости и газы в ЖКТ. В результате они уменьшают интоксикацию, метеоризм и объем кишечного содержимого, устраняют его раздражающее действие на рецепторы кишки, способствуют замедлению перистальтики кишечника, снижают частоту дефекаций. Колестирамин и колестипол (обычно используемые как гипохолестеринемические ЛС) в кишечнике образуют невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, которые являются естественными стимуляторами перистальтики кишечника. Они также сорбируют вирусы, микроорганизмы, их токсины, связывают некоторые яды и ЛС.

### Фармакокинетика

Адсорбенты не всасываются из ЖКТ и выводятся в неизменном виде с калом.

### Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Диарея различной этиологии, метеоризм, интоксикация при кишечных инфекциях, пищевая токсикоинфекция, отравления химическими соединениями и ЛС, пищевая аллергия.

### Противопоказания и предостережения

Активированный уголь противопоказан при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, желудочно-кишечных кровотечениях. Колестирамин и колестипол противопоказаны при полной обструкции желчевыводящих путей, беременности, кормлении грудью и гиперчувствительности.

### Взаимодействие

Все адсорбенты уменьшают всасывание из кишечника других ЛС.

### Побочные эффекты

Применение адсорбентов, особенно длительное, может привести к развитию запора, нарушению всасывания витаминов, микроэлементов, усвоения белков и жиров. Активированный уголь может вызывать микротравмы слизистой оболочки и окрашивать кал в черный цвет. При назначении колестирамина и колестипола встречаются диспепсические явления (анорексия, изжога, тошнота, рвота, икота, запор, метеоризм, боли



в животе), панкреатит, стеаторея, дерматит, крапивница, а при продолжительном лечении возможен гипохлоремический ацидоз, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и фолиевой кислоты, уменьшение протромбинового времени, снижение свертываемости крови, желудочно-кишечные кровотечения.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М., 2002.
2. Фролькис А.В. Современные антидиарейные средства в практике интерниста. *Клин. мед.* № 12, 1990; с. 78—82.
3. Фролькис А.В. Энтеросорбент полифепан в лечении заболеваний органов пищеварения. *Тер. арх.* № 2, 1997; с. 76—80.
4. Шептулин А.А. Современные возможности применения различных форм имодиума в лечении больных с острой диареей и синдромом раздраженного кишечника (функциональной диареей). *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.* № 3, 2001; с. 26—30.
5. Dupont C., Moreno J.L., Barau E., et al. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea: a double-blind placebo-controlled trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1992; v. 14, p. 413—419.
6. McQuaid K.R. Diarrhea. *Current medical diagnosis & treatment.* Eds. L.M. Tierney, S.J. McPhee, M.A. Papadakis. Stamford, 1999, p. 546—552.

# Глава 14. Слабительные средства

## Указатель описаний ЛС

### ЛС с осмотическими свойствами:

Лактулоза

Макроголь

### Набухающие:

Plantaginis ovatae semen<sup>1</sup>

Мукофальк 842

Метилцеллюлоза\*

### ЛС способствующие размягчению каловых масс:

Глицерол 761

Докузат натрия 764

Касторовое масло 784

### Стимулирующие перистальтику кишечника:

Антрахиноны

Бисакодил 739

Дульколакс 769

Магия гидроксид

Магния сульфат 813

Натрия пикосульфат 853

Гутталакс 761

Сеннозиды А и В 925

Глаксенна 760

Фенолфталеин

Слабительные ЛС применяются для лечения запоров, иногда в комплексе лечения отравлений, а также для подготовки кишечника к диагностическим процедурам и оперативным вмешательствам. По способу действия слабительные ЛС можно разделить на четыре основные группы:

- стимулирующие перистальтику кишечника;
- способствующие размягчению каловых масс;
- ЛС с осмотическими свойствами;
- набухающие ЛС.

Имеющиеся на рынке ЛС часто представлены комбинациями веществ различного механизма действия.

## Механизм действия

**ЛС, способствующие размягчению каловых масс,** облегчают дефекацию за счет эффекта “смазки”. С этой целью используются нерезорбируемые масла, такие как глицерин и **касторовое** масло. При применении глицериновых свечей или клизм присутствует также эффект влияния гипертонического раствора на слизистую оболочку прямой кишки.

**Набухающие ЛС** представлены **нерасщепляемыми** или **нерезорбируемыми** в ЖКТ веществами, которые за счет набухания при контакте с водой увеличивают объем содержимого в толстой кишке. Это приводит к растяжению кишечной стенки и рефлекторному запуску акта дефекации.

**ЛС с осмотическими свойствами** (сульфатные анионы) **задерживают осмотически эквивалентное количество жидкости в полости кишки** и предотвращают таким образом уплотнение каловых масс. Для профилактики потери жидкости соли обычно применяются совместно с изотоническим раствором. Этот осмотический принцип лежит в основе лечения отравлений. Помимо солевых осмотических слабительных тот же механизм действия наблюдается при приеме **сорбита, лактозы и лактулозы**. Лактулоза помимо слабительного дейст-

<sup>1</sup> Гидрофильные волокна из оболочки семян подорожника

вия за счет бактериального расщепления ее в толстой кишке с образованием уксусной и молочной кислоты снижает значение pH в кишечном просвете. В данных условиях уменьшается скорость всасывания аммиака, что позволяет использовать этот препарат для лечения печеночной энцефалопатии. Кроме того, образование из лактулозы кислот усиливает моторику толстой кишки, способствуя дефекации.

**ЛС, стимулирующие перистальтику кишечника**, задерживают абсорбцию натрия и соответственно воды из толстой кишки, а также вызывающие приток жидкости и ионов натрия, хлора, калия и кальция в полость кишки. Антиабсорбтивный и секретогенный эффект приводит к размягчению каловых масс и увеличению объема содержимого толстой кишки с растяжением кишечной стенки и рефлекторным актом дефекации.

## Фармакокинетика

Некоторые показатели фармакокинетики представлены в **таблице 14.1**.

## Место в терапии

Основным показанием для назначения слабительных препаратов служит профилактика и лечение запоров.

Достаточно часто в гастроэнтерологической практике приходится сталкиваться с **зависимостью от слабительных ЛС**. После очищения толстой кишки с использованием стимулирующих слабительных или клизм до появления самостоятельного стула может пройти несколько дней. Больные воспринимают этот факт как начало запора, так как не происходит ежедневного акта дефекации. Возникает порочный круг, который

**Таблица 14.1 Показатели фармакокинетики слабительных ЛС**

Тип слабительного	Абсорбция		Начало действия		Выделение (абсорбированного вещества)
	Перорально	Ректально	Перорально	Ректально	
Способствующие размягчению каловых масс					
Глицерин		Слабо		15 мин—1 ч	
Касторовое масло	Неизвестно		2—6 ч		
Набухающие ЛС					
	Не абсорбируются		2—24 ч (до 3 дней)		
ЛС с осмотическими свойствами					
Солевые слабительные	До 20% дозы		30 мин—3 ч	2—5 мин	Почками
Лактулоза	Минимально ( $<20\%$ )		24—48 ч		Почками
Макроголь	Нет		48—96 ч		
ЛС, стимулирующие перистальтику кишечника					
Антрахиноны	Минимально			30 мин —2 ч	С калом и/или с мочой
Бисакодил	Минимально	Минимально		15 мин—1 ч	Почками
Фенолфталеин	15%				С калом и мочой

ведет к ежедневному приему слабительных или постановке клизм. Хроническое злоупотребление слабительными может вести к серьезным побочным эффектам (см. “Побочные эффекты”). В первую очередь у больных с зависимостью от слабительных следует выяснить, существует ли излечимая причина запора или речь идет о нарушении моторики толстой кишки. Если диагностируется причина запора, назначается этиотропное лечение. При нарушении моторики необходимо перевести больного на прием осмотических слабительных или свечей. Важно объяснить пациенту возможные последствия длительного приема стимулирующих перистальтику ЛС и клизм. Следующим шагом может быть увеличение приема балластных веществ и снижение дозы осмотических слабительных. Зависимость от слабительных еще недостаточно изучена, но примерно у 50% больных после коррекции диеты с увеличением доли балластных веществ удается отказаться от приема стимулирующих слабительных. Некоторые пациенты убеждены, что стул должен быть ежедневным, и их жизнь целиком зависит

от успешной дефекации. В данной категории показана консультация психотерапевта.

Разработаны комбинированные слабительные ЛС, которые используются для подготовки к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, а также для подготовки к оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в кишечнике.

## Противопоказания и предостережения

### Противопоказания

См. табл 14.2.

### Применение у беременных

Солевые слабительные, содержащие натрий, могут провоцировать задержку натрия в организме с последующим формированием отечного синдрома. Длительное применение минеральных масел может снижать всасывание питательных веществ, жирорастворимых витаминов и некоторых ЛС. При хроническом употреблении этих ЛС во время

**Таблица 14.2 Противопоказания для приема слабительных ЛС**

Для всех классов	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Аппендицит</li> <li>■ Ректальное кровотечение</li> <li>■ Кишечная непроходимость</li> <li>■ Гиперчувствительность к компонентам препарата</li> </ul>
Для ЛС, содержащих более 5 мг натрия	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Застойная сердечная недостаточность</li> <li>■ Артериальная гипертензия</li> </ul>
Для ЛС, содержащих декстрозу, галактозу или сукрозу	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Сахарный диабет</li> </ul>
Для набухающих слабительных	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дисфагия (возможно развитие непроходимости пищевода)</li> </ul>
Для солевых слабительных	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дегидратация</li> <li>■ Нарушение функции почек</li> <li>■ Колостома или илеостома</li> </ul>
Природные масла	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дисфагия (возможность аспирации)</li> <li>■ Постельный режим</li> </ul>

беременности у новорожденных отмечалась склонность к гипотромбинемии и геморрагическим заболеваниям. **Касторовое масло** при беременности противопоказано, так как может спровоцировать рефлекторную стимуляцию матки.

### Применение в гериатрической практике

Минеральные масла не рекомендуются для назначения у пожилых лиц на постельном режиме, так как при случайной аспирации они могут повлечь развитие жировой пневмонии. При приеме стимулирующих слабительных пожилыми лицами при постоянном избыточном их использовании часто отмечается слабость, дискоординация движений и ортостатическая гипотензия как следствие значительной потери электролитов.

### Побочные эффекты

Все слабительные, особенно при хроническом приеме, вызывают нарушения водного и электролитного баланса. Потеря натрия может быть так значительна, что приводит к возникновению вторичного гиперальдостеронизма. Потеря калия становится причиной снижения моторики кишки с усилением запора. Потеря кальция способствуют формированию остеопороза. **Крайне опасно** использование магний-содержащих препаратов при сниженной функции почек (так называемый “магниевый наркоз”). ЛС, стимулирующие перистальтику кишечника, в особенности при лечении острого запора, у 10% больных вызывают схваткообразные боли в животе и тенезмы. Меланоз толстой кишки, обратимое коричневое окрашивание слизистой толстой кишки, начинающееся от илеоцекального клапана

до анокутального перехода, чаще наблюдается при длительном употреблении антрахинонов. Стимулирующие слабительные не должны применяться более 2 недель, так как их длительный прием предположительно повреждает нервную систему кишки (разрушение дендритов мезентериального сплетения). Известно, что больные, длительно принимавшие эти ЛС, нуждаются в постоянном повышении дозы. У пожилых лиц на их фоне также иногда развивается недержание кала. Злоупотребление антрахинонами способно провоцировать альбуминурию и гематурию. Фенолфталин при неправильном приеме вызывает тяжелые геморрагические энтериты, шок и удушье. Бисакодил часто вызывает диспептические расстройства, что, по всей видимости, связано с высвобождением дифенолов в желудке. Использование кислотоустойчивых драже предотвращает этот побочный эффект.

### Взаимодействия

Хронический прием или передозировка слабительных может приводить к **снижению концентрации калия** в сыворотке крови за счет увеличения потери калия с каловыми массами, что может снижать действие калийсберегающих препаратов и повышать риск развития гипокалиемии при совместном применении с диуретиками. Набухающие слабительные взаимодействуют с антикоагулянтами, сердечными гликозидами и салицилатами, снижая их действие. Солевые магнийсодержащие слабительные уменьшают эффективность антикоагулянтов, производных кумарина, сердечных гликозидов, ципрофлоксацина, тетрациклина. Минеральные масла влияют на всасывание антикоагулянтов, пероральных контрацептивов, сердечных гликозидов,

жирорастворимых витаминов. Следует избегать сочетанного назначения стимулирующих слабительных с антацидами, блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов.

## Литература

1. Badialy D. et al. *Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. Dis. Colon. Rectum.* 1985; v. 28, p. 241—245.
2. Kune G.A., Kune S., Field B., Watson L.F. *The role of chronic constipation, diarrhea and laxative use in the etiology of large-bowel cancer. Dis. Colon. Rectum.* 1988; v. 31, p. 507—512.
3. Shafik A. *Constipation: pathogenesis and management. Drugs.* № 4, 1993; v. 45, p. 528—540.
4. Voderholzer W.A., Schatke W., Muehldorfer B.E. et al. *Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. Am. J. Gastroenterol.* 1997; v. 85, p. 95—98.



## Применение Гутталакса в комплексной терапии больных вульгарными угрями

Вульгарные угри — полиморфное многофакторное заболевание, встречающееся более чем у 80% подростков и лиц молодого возраста, в развитии и поддержании которого важная роль принадлежит патологии желудочно-кишечного тракта.

В Государственном научном центре колопроктологии МЗ России проведено исследование\*, в котором изучалось влияние слабительного средства **Гутталакс** (натрия пикосульфат) у больных с вульгарными угрями. В исследование было включено 55 пациентов (54 женщины и 1 мужчина) в возрасте 16—38 (в среднем  $28 \pm 0,65$ ) лет с продолжительностью заболевания от 5 до 20 (в среднем  $11 \pm 0,4$ ) лет, у 40 из которых при радионуклидном исследовании толстой кишки был подтвержден диагноз функционального запора. Всем больным проводили мест-

ное лечение вульгарных угрей (чистку кожи, маски, массаж). Больные с хроническим запором также получали традиционное лечение: интетрикс, нитроглицерин, полифепан, хилак форте, креон, бифидумбактерин форте, бификол, лактобактерин, пантотенат кальция. Из них 20 пациентов дополнительно принимали Гутталакс по 30 капель в день в течение 3-х месяцев. Группа сравнения ( $n=20$ ) Гутталакс не принимала. 2 контрольных группы включали 15 больных вульгарными угрями без хронического запора и 25 здоровых лиц.

У пациентов с вульгарными угрями и хроническим запором достоверно чаще наблюдалось изменение иммунологических показателей. Так, количество  $CD3^+$  Т-клеток было увеличено у 25% больных хроническим запором и ни у одного участника из контрольных групп ( $p<0,02$ ), количество  $CD4^+$  Т-клеток — соответственно у 20% и 6,6%, уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов — у 22,5 % и 6,6%. Снижение показателя фагоцитарного индекса нейтрофилов при хемилюминесценции, индуцированной зимоза-

\* “Исследование о влиянии слабительного средства Гутталакс (натрия пикосульфат) у больных с вульгарными угрями”, 2001—2002 гг. Волкова Л.А., Халиф И.Л., Конович Е.А. Государственный научный центр колопроктологии Минздрава России, Центр лечебной косметологии “Даная”, Москва.

ном, и термостабильной фракции циркулирующих иммунных комплексов выявлено, соответственно, у 30%, 25% и 25% больных с хроническими запорами и не обнаружено у больных без него ( $p < 0,02$ ). У пациентов с вульгарными угрями, независимо от наличия хронического запора, наблюдались достоверные изменения и других иммунологических показателей.

После лечения Гутталаксом отмечена существенная нормализация 11 иммунологических показателей. Ряд других показателей (число лейкоцитов и лимфоцитов, CD3<sup>+</sup> Т-клеток, спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов, титр ан-

тибактериальных антител) имели тенденцию к нормализации. В группе, не получавшей слабительное, достоверного изменения изучаемых показателей не выявлено. Ремиссия акне в группе пациентов с вульгарными угрями и хроническим запором, получавших Гутталакс, развивалась в 65% случаев, у пациентов группы сравнения — в 30% случаев.

Таким образом, стимуляция моторики толстой кишки, вызванная Гутталаксом, оказывает достоверное нормализующее влияние на показатели иммунитета, увеличивает частоту наступления ремиссии у больных простыми угрями и сопутствующим хроническим запором.

# Глава 15. Средства, уменьшающие метеоризм

## Указатель описаний ЛС

### Средства, уменьшающие метеоризм

Активированный уголь	
Диметикон**	
Симетикон	
Эспумизан	1009
Фитопрепараты	

**Метеоризм** — избыточное скопление газов в кишечнике. Кишечник здоровых взрослых людей содержит около 200 мл газов. Экскреция газов через прямую кишку в норме составляет 500—1500 мл в сутки, число пассажей — 9—25 (в среднем 15). Химический состав газов варьирует: азот 11—92 (в среднем 50)%, кислород 11%, углекислый газ 3—54 (в среднем 10)%, метан — 0—56 (в среднем 10)%, водород — 0—86 (в среднем 30)%. Быстрая экскреция связана с высокой концентрацией  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2$ . В некоторых случаях возможно присутствие серосодержащих компонентов.

Причинами метеоризма могут быть усиленное газообразование в кишечнике, сниженная элиминация газов из кишечника, чрезмерное заглатывание воздуха.

Образование газов в кишечнике происходит в результате их интралюминальной продукции из компонентов пищи под действием микрофлоры, а также при диффузии газов из крови. Избыточному газообразованию способствуют кишечные инфекции, дефицит пищеварительных ферментов, употребление некоторых продуктов (черный хлеб, квас, молоко, отруби, баранина, картофель, капуста, горох, виноград, груши и т.п.). Клетчатка, содержащаяся в больших количествах во фруктах и овощах, особенно бобовых, не расщепляется пищеварительными ферментами, но подвергается действию бактерий с образованием газов. У пациентов с заболеваниями ЖКТ углеводы и белки перевариваются и всасываются не полностью и являются субстратом для газообразования.

Снижение элиминации газов может происходить в результате замедления их экскреции из кишечника при нарушении его моторики (послеоперационный парез кишечника, перитонит, кишечная непроходимость, болезнь Гиршпрунга, атония кишечника у людей старческого возраста, нервные и эндокринные нарушения, низкая физическая активность и слабость мышц брюшного пресса), а также в результате понижения всасывания газов кишеч-



ной стенкой и уменьшения потребления их кишечной микрофлорой.

Чрезмерное заглатывание воздуха (аэрофагия) происходит из-за быстрой еды, курения, употребления жевательной резинки, при неврозах и истерии, а также при супинальном положении тела во время медицинских обследований и операций.

Аккумулированные газы находятся в кишечнике преимущественно в виде мелкопузырчатой пены. Пузырьки окружены тонким слоем вязкой слизи, что затрудняет абсорбцию газов. Скопление газов вызывает растяжение кишечных петель, что является причиной дискомфорта и болей в животе. Метеоризм нередко сопровождается отрыжкой, икотой и нервно-сосудистыми реакциями (головная боль, боль в груди, одышка). Особую проблему он представляет в первые месяцы жизни, являясь причиной вздутия живота, болей и беспокойства у грудных детей.

Для устранения метеоризма важным является лечение основного заболевания и соблюдение диеты с ограничением клетчатки, лактозы, крахмала и прочих газообразующих компонентов. В ряде случаев требуется назначение ЛС, стимулирующих перистальтику кишечника, нормализующих состав

микрофлоры, ферментных препаратов, а также специальных уменьшающих метеоризм (ветрогонных) ЛС. К ним относятся адсорбенты, прежде всего активированный уголь, фитопрепараты.

➤ *См. гл. 13 — “Противодиарейные средства”, а также “Диметикон и Симетикон”.*

В качестве ветрогонных ЛС растительного происхождения используются плоды и масло фенхеля (укропа аптечного, или волошского), укропа огородного, или пахучего, плоды тмина, цветки ромашки. Эффективность фитопрепаратов при метеоризме обусловлена их спазмолитическим и мягким антисептическим действием. Выпускаются, в частности, специальные детские лекарственные формы для применения в грудном возрасте.

В качестве пеногасителей (поверхностно-активных веществ) применяются кремнийорганические соединения диметикон и симетикон. Выпускаются также комбинированные ЛС, содержащие фермент поджелудочной железы (диметикон + панкреатин), миотропный спазмолитик (симетикон + алверин), антациды (симетикон + алюминия гидроксид + магния гидроксид), антидиарейное средство (симетикон + лоперамид) и др.

## Диметикон и симетикон

Диметикон представляет собой кремниевое масло, состоящее из полимеров диметилсилоксана. Симетикон (активированный диметикон) является смесью диметикона (полидиметилсилоксана) и 4—7% мелко измельченного диоксида кремния ( $\text{SiO}_2$ ), превосходит диметикон по эффективности.

---

### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Диметикон и симетикон снижают поверхностное натяжение пузырьков газа в химусе и в слизи в просвете кишечника, приводя к их разрыву или

слиянию. Пенообразование уменьшается на 84—87%. Высвободившийся газ поглощается стенками кишечника или выводится за счет его перистальтики. Это приводит к уменьшению вздутия живота, устранению дискомфорта и болей в животе, уменьшению рефлюксов, улучшению переваривания и всасывания пищи. Возможно ускорение моторики кишечника и обволакивающее действие, уменьшение выраженности синдрома раздраженного кишечника (СРК). При рентгенологическом исследовании ЖКТ диметикон и симетикон обеспечивают равномерное орошение слизистых оболочек контрастным веществом, предупреждают помехи и перекрытие изображения.

Оба ЛС абсолютно инертны (не разрушаются под действием соляной кислоты, пищеварительных ферментов, кишечной микрофлоры).

### Фармакокинетика

Диметикон и симетикон не абсорбируются слизистой оболочкой пищеварительного тракта и выводятся через кишечник в неизмененном виде.

### Место в терапии

Диметикон и симетикон применяются при метеоризме различного происхождения, в том числе у детей первых месяцев жизни, отравлении тенсидами (моющими средствами) и при подготовке к рентгенологическим и ультразвуковым исследованиям органов брюшной полости и мочеполовой системы.

### Побочные эффекты

В исключительных случаях возможны аллергические реакции (сыпь, зуд, отек Квинке). Токсические эффекты, даже при применении более 3 лет, не наблюдались. В отличие от активированного угля диметикон и симетикон пригодны для длительного использования, так как не вызывают гиповитаминозов, снижения всасывания питательных веществ, нарушения пристеночного пищеварения, изменения pH желудочного сока, запоров, микротравм слизистой оболочки и окрашивания кала.

### Противопоказания и предостережения

Противопоказанием являются механическая кишечная непроходимость и гиперчувствительность к компонентам ЛС. Ограничения к назначению детям, пожилым людям, беременным и кормящим женщинам отсутствуют.

### Взаимодействие

Диметикон и симетикон уменьшают всасывание из ЖКТ других лекарств. Пеногасящая способность диметикона (но не симетикона) снижается антацидами.

### Литература

1. Birtley R.D.N. et al. *J. Pharm. Pharmacol.* 1973, v. 25, p. 859—863.
2. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. *Pharmacology*. — Edinburgh, London, N.Y., Philadelphia, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone, 1999; 1—830 p.



## Применение препарата Эспумизан® при синдроме метеоризма

Метеоризм разной степени выраженности встречается практически у всех людей. Причины метеоризма разнообразны. К ним относятся незрелость или нарушение деятельности ферментной системы, нарушение микробиоценоза толстой кишки, диетические привычки, торопливая еда или разговоры во время еды, абдоминальные дистензии, в том числе после хирургических вмешательств на органах брюшной полости, нервные расстройства, эмоциональные перегрузки, врожденные аномалии, вредные привычки — курение и жевание резинки, и многие другие.

Для лечения метеоризма применяют препараты нескольких фармакологических групп с разными механизмами действия. Среди них требованиям эффективности и безопасности наиболее удовлетворяют пеногасители. Эта группа препаратов представлена симетиконом, выпускаемым под торговым наименованием **Эспумизан®** фармацевтической компанией Берлин-Хеми.

Симетикон является смесью высокомолекулярного полимера диметисилоксана ( $\alpha$ -триметилсилил- $\omega$ -метил-полиоксидиметилсилилен) и 4—7% порошкообразного диоксида кремния ( $\text{SiO}_2$ ). Его фармакологическое действие основано на высвобождении газов из слизистых пузырьков. Осаждение пены уменьшает общий объем газов, восстанавливает их естественную абсорбцию через кишечную стенку, ускоряет интестинальный транзит и увеличивает кумулятивную экскрецию.

Высокая эффективность Эспумизана была показана у 28 добровольцев при экспериментальном метеоризме с нагнетанием газа в желудок. Она была под-

тверждена и в клинических исследованиях у больных с различными нарушениями нижних и верхних отделов ЖКТ, сопровождающихся повышенным газообразованием: синдромах раздраженной толстой кишки и нарушенного всасывания, энтероколите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастродуодените, язвенной болезни, грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

К важным достоинствам Эспумизана относится и его высокая безопасность, обусловленная как физико-химическими, так и фармакокинетическими свойствами. Препарат не растворяется в воде, этиловом спирте, масле и других жирах. Он не изменяет своей структуры и свойств под воздействием окислителей, высоких температур, резистентен к любым микроорганизмам. Эспумизан не всасывается в кишечнике, не подвергается метаболизму, не оказывает неблагоприятного влияния на работу печени и почек и состояние слизистой оболочки, не нарушает процессы пищеварения. Он также не влияет на обмен белков, жиров или углеводов. Безопасность и хорошая переносимость Эспумизана обуславливают возможность его длительного применения. Имеется клинический опыт более чем двухлетнего применения препарата без каких-нибудь побочных реакций.

Безопасность препарата позволяет использовать его у разных категорий больных: пациентов с нарушением функции печени и почек, беременных и кормящих грудью женщин и детей, в том числе первых месяцев жизни. Высокая эффективность Эспумизана в педиатрии подтверждена в зарубежных и отечественных исследованиях. Качественная и быс-

трая элиминацию газов из кишечника под влиянием Эспумизана является основанием для его успешного применения для подготовки к различным рентгеноло-

гическим и ультразвуковым исследованиям и для проведения эндоскопических и комбинированных эндоультразвуковых исследований.

## Глава 16. Пробиотики

### Указатель описаний ЛС

#### Пробиотики:

*Bacillus subtilis*

*Bacillus licheniformis*

*Bacillus* штамм IP 5832

*Бактисубтил* 742

*Bifidobacterium breve*,  
*Bifidobacterium longum*,  
*Bifidobacterium infantis*,  
*Lactobacillus plantarum*,  
*Lactobacillus casei* *Lactococcus*  
*lactis* subsp. *cremoris*, *Lactococcus*  
*lactis* subsp. *diacetilactis*,  
*Leuconostoc cremoris*,  
*Streptococcus thermophilus*

*Флайс* 957

*Enterococcus faecium*

*Lactobacillus acidophilus*,  
*Bifidobacterium*, *Streptococcus*  
*faecalis*

*Линекс* 805

*Saccharomyces boulardii*

*Streptococcus faecium*

*Энтерол* 1005

#### Бифидобактерии, в том числе:

*Bifidobacterium bifidum*

*Bifidobacterium infantis*

*Bifidobacterium longum*

#### Лактобактерии, в том числе:

*Lactobacillus acidophilus*

*Lactobacillus casei*

*Lactobacillus bulgaricus*

Продукты обмена *Escherichia coli*,  
*Streptococcus faecalis*,  
*Lactobacillus acidophilus*,  
*Lactobacillus helveticus*, молочная  
кислот

**Пробиотики (эубиотики)** — живые микроорганизмы, назначаемые в лечебных целях.

**Пребиотики** — вещества, способствующие избирательной стимуляции роста и метаболической активности бактерий, в норме заселяющих толстую кишку. Пробиотики могут представлять собой монокультуру живых микроорганизмов, комплекс живых микроорганизмов разных видов (например, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecium* SF68), а также содержать, помимо бактерий, вещества, стимулирующие их колонизирующую способность и размножение. Некоторые препараты содержат споры бактерий (например, штамма *Bacillus cereus* IP 5832).

Чтобы пребиотик служил селективным субстратом для роста и/или метаболической активации одного вида или определенной группы видов микроорганизмов, заселяющих толстую кишку, он не должен подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека и абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта. Ингредиенты питания, которые отвечают этим требованиям, часто относятся к низкомолекулярным углеводам. Свойствам пребиотиков отвечают фрукто-олигосахариды, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, лактитол. Пребиотики находятся в молочных продуктах, кукурузных хлопьях, крупах, хлебе, луке репчатом, цикории полевого, чесноке, фасоли, горохе, артишоке, аспарагусе, бананах и многих других продуктах.

### Механизм действия

Предполагается, что пробиотики обладают **антагонистическими свойствами в отношении патогенных микроорганизмов**: они конкурируют за рецепторы на эпителиоцитах, за питательные вещества; способны секретировать вещества, ингибирующие рост патогенных микроорганизмов (циткины, масляная кислота). Назначение пробиотиков сопровождается снижением pH кишечного содержимого, в том числе за счет роста продукции

молочной кислоты непатогенными видами бактерий, что является неблагоприятным фактором для патогенных видов.

Влияние пробиотиков **на иммунную систему** до конца не изучено, скорее всего оказываются задействованы множественные механизмы. В присутствии пробиотиков происходит индукция антител различных классов (в том числе IgA), направленных против патогенного фактора, активизация фагоцитарной функции лейкоцитов.

Пробиотики могут продуцировать лактазу, что можно использовать при лактазной недостаточности.

Наиболее перспективными средствами для поддержания нормального микробного состава ЖКТ являются комплексные препараты, содержащие несколько видов живых лиофилизированных бактерий естественной микрофлоры. В частности, трехкомпонентный комплекс, включающий наряду с *Bifidobacterium infantis* v. *Liberorum* и *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecium*, обеспечивает выполнение всех функций (антимикробной, пищеварительной, витаминизирующей) нормальной кишечной микрофлоры на всем протяжении кишечника. Наличие 3-х бактериальных компонентов, являющихся синергистами, обеспечивает по сравнению с моно- и двухкомпонентными препаратами более высокую антагонистическую активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и более широкий спектр ферментной активности, что имеет особенно важное значение для лечения расстройств пищеварения у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

За счет продукции важнейших субстанций естественной флоры пробиотики обеспечивают более длительное выполнение активной физиологической роли, чем пребиотики.

## Фармакокинетика

Компоненты, входящие в состав пробиотиков и пребиотиков, не всасываются из просвета кишечника и не поступают в системный кровоток.

## Место в терапии заболеваний органов пищеварения

### Синдром раздраженного кишечника

Имеются данные об успешном применении пробиотиков при СРК. В плацебо-контролируемом исследовании показано уменьшение болевого синдрома и метеоризма на фоне 4-недельного назначения *Lactobacillus*. Комбинированное назначение *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и фруктоолигосахаридов приводит к улучшению качества жизни и снижению частоты симптомов. Повышенное газообразование в кишечнике может служить причиной симптоматики у части больных СРК, а на фоне пробиотиков, например *Lactobacillus*, снижается колонизация газопродуцирующей флорой (клубки).

Отмечается высокая эффективность лечения СРК препаратами, содержащими *Bacillus cereus*, подтверждаемая клиническими данными и клинико-лабораторными исследованиями.

### Острая диарея

Терапевтический или профилактический эффекты пробиотиков продемонстрированы при диарее путешественников и **антибиотико-ассоциированной диарее**. Больше всего данных об использовании пробиотиков при **псевдомембранозном колите**, вызванном *C. difficile*. В двойном слепом контролируемом исследовании показано, что *Sac-*

*charomycetes boulardi* снижают частоту диареи у стационарных больных на фоне антибиотикотерапии, хотя и не могут предотвратить все случаи диареи, вызванной *C. difficile*. *Lactobacillus* нормализуют стул у больных с повторными эпизодами диареи, вызванной *C. difficile*.

### **Воспаление дистальных отделов тонкой кишки у больных воспалительными заболеваниями кишечника, перенесших проктоколэктомию (pouchitis)**

В рандомизированном исследовании комбинация *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus* позволила продлить ремиссию: обострение в группе, получавшей пробиотики, наблюдалось только в 15% случаев, в плацебо-группе — в 100% случаев.

### **Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке**

Пробиотики, в том числе *Lactobacillus*, в ряде исследований продемонстрировали хороший эффект в отношении купирования диареи при синдроме избыточного роста бактерий.

### **Профилактика рака толстой кишки**

Это направление использования пробиотиков только начинает разрабатываться. Однако в эксперименте получены обнадеживающие результаты. *Bifidobacterium longum* предохраняли лабораторных животных, находящихся под воздействием химического канцерогена, от развития предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки (на 50%). Частота опухолей в группе, получавшей пробиотик, была 53%, в контрольной группе 77%, причем множественные очаги опухоли встречались в этом случае в 2 раза чаще.

## **Противопоказания и предостережения**

Привлекательной чертой пробиотиков и пребиотиков является отсутствие известных противопоказаний, за исключением наличия гиперчувствительности к компонентам ЛС. Их применение при беременности и в период лактации считается безопасным.

## **Взаимодействия**

При применении современных бифидосодержащих, лактосодержащих ЛС допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии.

Под влиянием антацидных ЛС возможна нейтрализация молочной кислоты, входящей в состав некоторых пребиотиков.

## **Побочные эффекты**

Не выявлены.

## **Литература**

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М., 2002; с. 152—155.
2. S.M.Faber Irritable bowel syndrome and reinoculation with probiotics. Amer. J. Gastroenterol. 2002; v. 97, p. 163.
3. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A. et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo controlled trial. Gastroenterology, 2000; v. 119, p. 305—309.
4. Nobaek S., Johansson M.-L., Molin G. et al. Alteration of intestinal microflora associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel

- syndrome. Amer. J. Gastroenterol. 2000; v. 95, p. 1231—1238.*
5. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Amer. J. Gastroenterol. 2000; v. 95, p. 11—13.*
6. Reddy S.B. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *Journal of Nutrition. 1999; v. 129. p. 1478—1482.*



## Принципы коррекции микробиоценоза кишечника у детей\*

У здоровых лиц в кишечнике насчитывается более 300 видов различных микроорганизмов, большую часть из которых составляют облигатные анаэробы. Состав кишечной микрофлоры достаточно индивидуален и формируется в первые дни жизни ребенка. Важнейшим фактором формирования нормальной микрофлоры является естественное вскармливание, так как женское молоко содержит ряд так называемых бифидогенных веществ (лактоза, олигосахариды и др.). Даже незначительное неблагополучие в первые дни жизни ребенка, особенно патологические состояния желудочно-кишечного тракта, способны вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем, нарушения биоценоза кишечника. Особый ущерб микрофлоре кишечника в этот период может нанести нерациональная антибиотикотерапия.

Рост патогенной микрофлоры в кишечнике рассматривается как избыточный бактериальный рост.

Основными причинами развития синдрома избыточного бактериального роста служат:

- кишечные ферментопатии (лактазная недостаточность, целиакия, муковисцидоз и др.);
- нерациональное питание ребенка (особенно в первые месяцы жизни);

- антибиотикотерапия (особенно в первые дни жизни);
- особенности иммунной системы (в т.ч. селективный дефицит секреторного IgA).

Синдром избыточного бактериального роста всегда вторичен. Лабораторное подтверждение он находит при:

- исследовании микрофлоры в биоптате тощей кишки, полученном в ходе эндоскопического исследования — наиболее точный метод (в силу технических сложностей не может быть повседневным);
- определении числа колоний в 1 мл тонкокишечного содержимого (в норме  $\geq 10^4$ ).

Коррекцию избыточного бактериального роста начинают с устранения причины, его вызвавшей. Воздействие непосредственно на микрофлору может осуществляться двумя путями:

- целенаправленно на микрофлору с селективным уничтожением (антибиотиками, бактериофагами) нежелательных микроорганизмов и заселением кишечника недостающими представителями флоры;
- на микрофлору с целью создания таких условий в кишечнике, которые были бы неблагоприятны для нежелательных микроорганизмов, но благоприятствовали заселению недостающими.

\* Автор ст. — профессор С.В. Бельмер, РГМУ



Второй подход представляется оправданным в связи с неточностью реальных данных о состоянии кишечного биоценоза, о чем говорилось выше. С этой целью могут применяться микроорганизмы — обычные обитатели кишечника, в т.ч. бифидум- и лактобактерии, а также микроорганизмы, которые в норме в кишечнике человека не обитают. К препаратам первой группы относятся **Линекс** и др. Линекс содержит не менее  $1,2 \times 10^7$  лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Streptococcus faecium*, устойчивых к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам, активно влияющих на состав внутренней среды в кишке и эффективно корректирующих состав кишечного микробиоценоза. Важным является тот факт, что Линекс содержит те микроорганизмы, которые необходимы лицам детского возраста и выделены из кишечника здорового человека, что является преимуществом препарата перед другими пробиотиками. Действие Линекса также распространяется на верхние отделы кишечника вследствие наличия в его составе штаммов *Streptococcus faecium*. Линекс обладает способностью нормализовывать микрофлору кишечника и обеспечивает постоянную продукцию важнейших субстанций естественной

микрофлоры, что отличает его от препаратов-пребиотиков и определяет его эффективность при расстройствах пищеварения у детей. Препарат назначают грудным детям и детям в возрасте до 2-х лет по 0,5—1 капсуле 3 раза в сутки после приема пищи, давая запивать небольшим количеством жидкости, причем пациентам моложе пяти месяцев жизни необходимо смешать содержимое капсулы в сцеженное грудное молоко или пюре, что способствует лучшей выживаемости бактерий в организме грудных детей. Для детей от 2-х лет оптимальная доза — 1—2 капсулы 3 раза в сутки, запивая небольшим количеством жидкости (но не горячей, чтобы сохранить микрофлору живой).

Так как при синдроме избыточного бактериального роста существенно нарушаются процессы кишечного переваривания, включение в терапию препаратов панкреатических ферментов также представляется целесообразным.

Таким образом, коррекция микробиоценоза у детей является актуальной проблемой педиатрии, и использование современных препаратов, наиболее перспективным из которых является Линекс, позволяет оптимально корректировать бактериальный спектр у лиц грудного и детского возраста.

# Глава 17. Нутрицевтики

## Указатель описаний ЛС

### Нутрицевтики:

Аминокислоты  
с разветвленной цепью

Аргинин

Глутамин

Омега-3 жирные кислоты

Среднецепочечные жирные  
кислоты

**Нутрицевтики — эссенциальные нутриенты, которые могут обеспечить энергией избирательно те клетки и ткани, которые активизируются в ответ на травму или заболевание и увеличивают сопротивляемость организма агрессии.**

В настоящее время многие исследователи придерживаются мнения, что нутрицевтики, “фармакологические нутриенты” могут увеличить эффективность клинического питания для различных групп пациентов. Сейчас многие из этих препаратов вполне доступны, они разработаны для повышения толерантности питательной нагрузки при различных заболеваниях, устранения питательной недостаточности или органной дисфункции и обеспечивают специфическими нутриентами индивидуальные потребности в них органов и тканей. Одним из главных аспектов клинического питания должно являться обеспечение тканей и органов специфическими условно эссенциальными субстратами.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта необходимо полноценное адекватное обеспечение организма нутриентами, зачастую предполагается использование ряда методов, отличных от обычного приема пищи: наряду с дополнительным оральным питанием — **энтеральное питание** через зонд, частичное или полное **парентеральное**, смешанное парентерально — энтеральное питание.

Традиционный подход заключается в том, что при нарушении функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нутритивная поддержка реализуется парентерально и она прежде всего направлена на сохранение метаболического гомеостаза и функций жизненно важных органов и систем.

С 90-х гг. наметился новый подход к проблеме энтерального питания больных с заболеваниями органов пищеварения, рассматривающий **раннее интракишечное введение нутрицевтиков как лечебное воздействие**, способствующее нормализации энергетического метаболизма кишечных клеток, цитопротекции слизистой оболочки и укреплению кишечного барьера. К основным нутрицевтикам, оказывающим при энтеральной недо-

статочности метаболическое и стимулирующее воздействие на слизистую оболочку кишечника, зарубежные исследователи относят глутамин, аргинин,

аминокислоты с разветвленной цепью, среднепочечные и полиненасыщенные жирные кислоты семейства Омега-3.

## Глутамин

**Глутамин — условно незаменимая аминокислота, присутствующая в организме в достаточно большом количестве.** Будучи высвобожденной из скелетных мышц (главное место синтеза глутамина), она участвует в динамическом межорганном обмене и используется практически всеми органами.

---

### Механизм действия

---

Глутамин занимает центральное место в азотистом обмене, выступает в качестве специфического пластического материала; две аминогруппы обеспечивают его уникальность как донора и акцептора азота. Глутамин служит предшественником синтеза пуринов и пиримидинов, являясь, таким образом, необходимым соединением в образовании всех азотистых оснований, входящих в состав рибонуклеиновых (РНК) и дезоксирибонуклеиновых (ДНК) кислот — необходимых компонентов структур, участвующих в синтезе белков.

Показано, что глутамин — необходимый компонент для синтеза белков и нуклеотидов и важнейший энергетический субстрат для большинства быстроделющихся клеток, включая клетки желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, легочных альвеол и лейкоциты.

Глутамин исполняет роль транспортного средства для переноса аммиака в нетоксической форме из периферических тканей в почки (для экскреции) или в печень (для превращения в мочевины).

При повышении метаболических потребностей поглощение глутамина как энергетического субстрата может превысить его выделение из скелетных мышц, при этом его концентрация в крови резко понижается. Образовавшийся дефицит глутамина сопровождается прогрессирующей атрофией кишечника, приводящей к снижению толщины слизистой оболочки и ее массы, снижению активности пристеночных ферментов, нарушению структуры ворсинок, к бактериальной инвазии. Эти изменения в кишечнике, как полагают, являются первым шагом в развитии сепсиса и полиорганной недостаточности, обусловленной переносом микроорганизмов или токсинов через нарушенный барьер слизистой оболочки.

Многочисленными исследованиями установлено, что парентеральное и энтеральное введение глутамина предотвращает атрофию тонкой кишки, а также снижает частоту и тяжесть нарушений состояния кишечного барьера.

По мнению ряда авторов, эффект предупреждения бактериальной транслокации может быть обусловлен укреплением кишечного барьера за счет сохранения нормально функционирующей слизистой оболочки и, возможно, предотвращения местной бактериальной инвазии в брыжеечные лимфатические узлы с последующей бактериемией. Вызванное глутамином увеличение секреции IgA с последующим уменьшением адгезии кишечных бактерий к слизистой оболочке может привести к укреплению кишечного барьера.

Установлено прямое трофическое влияние глутамина на слизистую оболочку и иммуномодулирующее воздействие на ЖКТ.

## Место в терапии

Энтеральная инфузия глутамина в составе модифицированных диет в раннем послеоперационном периоде существенно ускоряет нормализацию всасывательной способности тонкой кишки по отношению к основным нутриентам, практически у всех пациентов с **оперативными вмешательствами на органах брюшной полости**.

Клиническими исследованиями доказано протекторное действие глутамина на слизистую оболочку желудка и кишечника **при риске развития стресс-язв**. Поступление его в составе энтерально вводимых смесей предотвращает атро-

фию слизистой оболочки, снижает частоту транслокации бактерий и эндотоксинов, стимулирует моторику.

Рандомизированные исследования показали, что энтерально введенный глутамин метаболизируется слизистой оболочкой кишечника. Это способствует сохранению нормальной ее проницаемости, уменьшению транслокации бактерий, повышению числа благоприятных **исходов при сепсисе кишечного происхождения**.

У пациентов с **неспецифическим язвенным колитом (НЯК)** описано увеличение метаболизма глутамина в дистальном отделе толстой кишки и высказано предположение, что это может отражать реакцию на воспаление. Имеются многочисленные доказательства уменьшения индекса активности **болезни Крона** при оральном приеме пациентами глутамина, а также снижения выраженности воспаления при НЯК.

## Аргинин

**Аргинин не является “незаменимой” аминокислотой, но был признан “условно незаменимой” аминокислотой.**

## Механизм действия

Было установлено, что аргинин является промежуточным метаболитом в цикле мочевины, где он гидролизруется до мочевины и орнитина с помощью фермента аргиназы. Как компонент цикла мочевины, он косвенно связан с циклом лимонной кислоты и окислением молекул для получения энергии. Превращение в орнитин объясняет роль аргинина в образовании полиаминов, которые являются ключевыми молекулами для

роста и дифференцировки клеток. Кроме того, L-аргинин является важным субстратом для образования оксида азота (NO) под действием аргининдезаминазы. Таким образом, эндогенный аргинин вовлечен в ключевые пути метаболизма азота и энергии и пути для выведения азота из организма. Роль аргинина в образовании NO, по-видимому, заключается в том, что он необходим для поддержания основных параметров гомеостаза организма, поскольку NO является главным регулятором сосудистого эндотелия, вызывая расширение сосудов, и, помимо других клеточных функций, вовлечен в физиологию макрофага. Аргинин известен как вещество, способствующее секреции некоторых

пептидных гормонов, включая гормон роста, инсулин и глюкагон.

Предполагается, что энтеральное питание с добавлением аргинина оказывает трофические эффекты на число и функцию иммунных клеток.

Помимо оптимизации азотистого баланса, аргинин также известен своими защитными свойствами против интоксикации аммиаком. Аргинин стимулирует секрецию многих веществ, например, гормона роста, инсулина, глюкагона, соматостатина. Такое воздействие аргинина на секрецию в основном проявляется при его внутривенном введении в чистом виде.

---

## Место в терапии

---

В большинстве исследований показано, что аргинин является мощным иммуномодулятором и может быть использован в условиях катаболизма, таких как **сепсис, послеоперационный период, воспалительные заболевания кишечника**. Существуют данные, подчеркивающие, что добавка аргинина усиливает регуляцию иммунной системы и снижает частоту инфекционных осложнений после операции. При этом отмечалось значительное увеличение азотистого баланса.

## Аминокислоты с разветвленной цепью

**Аминокислоты с разветвленной цепью (АРЦ) содержат 35% всех незаменимых аминокислот.**

---

### Механизм действия

---

Пациенты с печеночной недостаточностью демонстрируют пониженное циркулирование АРЦ и аккумуляцию ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, и триптофан) и метионина в крови. Повышенное отношение ароматических аминокислот к АРЦ может повысить поглощение триптофана через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и способствовать повышению уровня церебрального серотонина, усугубляющего энцефалопатию. Так, например, обеспечение аминокислотным раствором АРЦ, разработанным для коррекции этого дисбаланса, было предложено в качестве метода для лечения печеночной энцефалопатии и устранения нарушений азотистого баланса.

---

### Место в терапии

---

АРЦ-обогащенное парентеральное питание было интенсивно исследовано у пациентов с **печеночной энцефалопатией**. Стандартные аминокислотные растворы обеспечивают от 18 до 23% аминокислот в виде АРЦ, и АРЦ-обогащенные смеси обеспечивают от 36 до 46% от общего белка в виде АРЦ. Начальные исследования показали снижение печеночной энцефалопатии при циррозе и улучшение удержания азота **при сепсисе** при введении АРЦ-обогащенных парентеральных растворов (от 35 до 45% аминокислот в виде АРЦ). Результаты мета-анализа рандомизированных клинических испытаний АРЦ-обогащенного парентерального питания при печеночной энцефалопатии показали значительные улучшения белкового статуса у пациентов с циррозом, которым давали парентеральные АРЦ-обогащенные растворы, что позволяет таким образом ввести большее количество белка.

## Среднецепочечные жирные кислоты

### Механизм действия

При оценке новых энергетических субстратов для энтерального питания главный акцент делают на определении возможности использования среднецепочечных и короткоцепочечных жирных кислот. Фармакологические особенности действия различных жирных кислот заставляют рассматривать их как **компактные носители энергии, структурные элементы мембран и модуляторы биохимических процессов**. Среднецепочечные жирные кислоты, содержащие 8—10 атомов углерода, могут использоваться для энергетического обеспечения большинством органов. Важным преимуществом среднецепочечных жирных кислот по сравнению с

длинноцепочечными является то, что им не требуется карнитин для входа в митохондрии, чтобы подвергнуться окислению. Следовательно, они могут служить источником энергии даже при тяжелом стрессе, когда длинноцепочечные жирные кислоты не усваиваются. Создание структурированных **липидных эмульсий** представляет собой большой интерес. Предполагается соотношение длинноцепочечных к среднецепочечным жирных кислот в их составе как 40:60 или 50:50.

### Место в терапии

Используются в составе смесей для энтерального питания в качестве высокоэнергетических субстратов.

## Омега-3 жирные кислоты

### Механизм действия

Применение омега-3 жирных кислот в качестве биологически активной добавки или в составе питательных смесей приводит к снижению продукции некоторых цитокинов: интерлейкина — 1, фактора некроза опухолей, и интерлейкина — 6.

Интенсивные исследования последних лет также расширили понимание механизмов действия омега-3 жирных кислот, например, в стимулировании образования эйкозаноидов, обладающих противовоспалительным действием.

### Место в терапии

Результаты проведенных исследований указывают на высокий терапевтический эффект омега-3 жирных кислот при **НЯК**. При пероральном введении 4,2 г омега-3 жирных кислот было показано, что клиническая картина улучшалась, и доза кортикостероидов могла быть снижена.

Было также показано, что устранение клинических симптомов заболевания и снижение потребности в кортизоле отмечалось у большинства обследованных больных после энтерального введения 3,2 г эйкозанопентаеновой кислоты и 2,2 г декозагексаеновой кислоты в сут. течение 4 месяцев. Это коррелировало со снижением

воспалительного процесса и улучшением гистологических данных. В других исследованиях у пациентов с язвенным колитом суточное введение этих нутрицевтиков в дозе 8,1 г и 5,4 г /сут в течение восьми недель улучшало клиническую картину и позволяло снизить дозу кортикостероидов.

У пациентов с **болезнью Крона** введение 2,7 г омега-3 жирных кислот/сут приводило к снятию клинических проявлений заболевания и удлинению фазы ремиссии на 12 месяцев по сравнению с группой больных, получавших стандартную противовоспалительную терапию.

Поскольку нутрицевтики относятся к биологически активным добавкам (БАД), а не к лекарственным средствам (ЛС), то на эти группы препаратов не распространяется необходимость исследования **фармакокинетики**.

Нутрицевтики подвергаются аналитическим исследованиям по определению в них декларируемых величин субстратов и показателей безопасности. Проводится проверка клинической эффективности их использования.

**Противопоказаний к применению нутрицевтиков и побочных эффектов** нет, т.к. рекомендуемый уровень их введения ниже уровня их содержания в суточном рационе, соответствующем физиологической потребности здорового человека.

Данные о **нежелательности тех или иных сочетаний с ЛС** отсутствуют.

## Литература

1. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans Surgery. 1990, v. 108, p. 331—337.
2. Bower R H, Cerra F B, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial Crit. Care Med. 1995, v. 23, p. 436—449.
3. Calder P.C., Panigrahi P., Gewolb I., et al. Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury JPEN. 1997, v. 21(2), p. 75—80.
4. Daly J.M., Lieberman M.D., et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome Surgery. 1992, v. 112, p. 5667.
5. Furst P. New strategies in clinical nutrition. Perit. Dial. Int. 1996, v. 16 (Suppl.I), p. 28—35.
6. Sacks G S. Glutamine supplementation in catabolic patients Ann. Pharmacother. 1999, v. 33, p. 348—354.
7. Wilmore D W. Glutamine and the Gut. Gastroenterol. 1994, v. 107, p. 1885—1901.

# Глава 18. Средства для лечения геморроя

## Указатель описаний ЛС

### Антисептические ЛС:

Калия перманганат

### Венотонирующие и ангиопротективные ЛС:

Акулы печени масло/  
бензокаин

*Релиф Адванс* 911

Микронизированная  
флавоноидная фракция  
диосмина и гесперидина

*Детралекс* 763

### Комбинированные ЛС для местного применения:

Буфексамак/висмута  
субгаллат/титана  
диоксид/лидокаина  
гидрохлорида моногидрат

*Проктозан* 900

Гепарин натрий/  
гидрокортизон/  
фрамицетинасульфат/  
эскулозид

Гепарин натрий/преднизолона  
ацетат/полидоканол

*Гепатромбин Г* 755

Преднизолона капронат/  
лидокаина гидрохлорид/  
D-пантенола/триклозана

Препараты цинка

Трибенозид/лидокаина  
гидрохлорид

### Противовоспалительные и репаративные ЛС:

*Escherichia coli* клеточной  
оболочки экстракт/  
гидрокортизон/вазелин/  
ланолин/фенол

### Флеботропные ЛС:

Троксерутин

Эсцин

Средства для лечения геморроя используются как системная терапия (преимущественно флеботропными препаратами), а также для местного лечения заболевания.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

**Флеботропные ЛС** влияют на тонус вен, улучшают микроциркуляцию в кавернозных телах и нормализуют кровоток. Большинство флеботропных ЛС создано на основе флавоноидов.

Механизм действия флавоноидов до конца не изучен. В эксперименте показано, что флавоноиды повышают длительность и силу сокращений гладких мышц вен под влиянием норадреналина.

Среди всех флавоноидов наиболее уникальными свойствами обладает микронизированный диосмин. Кроме флеботонического эффекта, микронизированный диосмин обладает выраженным противовоспалительным действием. Микронизированный диосмин блокирует синтез таких медиаторов воспаления, как простагландин Е2 и тромбосан В2. Микронизированный диосмин тормозит адгезию лейкоцитов и их миграцию, блокирует выброс из них цитокинов, свободных радикалов, протеолитических ферментов, уменьшая тем самым выраженность воспалительной реакции.

Благодаря антиоксидантному действию, микронизированный диосмин предотвращает повреждающее действие свободных радикалов на стенки сосудов. Есть данные о том, что микронизированный диосмин стимулирует лимфатический дренаж благодаря увеличению частоты и амплитуды сокращений лимфатических сосудов.

**Буфексамак** — производная акрилуксусной кислоты, обладающая местным противовоспалительным действием за счет ингибирования синтеза простагландинов. Для лечения геморроя эффек-



тивна комбинация буфексамака с лидокаином, диоксидом титана и субгаллатом висмута.

**Троксерутин** — обладает Р-витаминной активностью, участвует в окислительно-восстановительных процессах, блокирует гиалуронидазу. Уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, оказывает противоотечное действие.

**Местнодействующие ЛС**, содержащие гепарин, оказывают мощное и физиологичное противовоспалительное, противоотечное и капилляропротективное действие. Они, безусловно, являются ЛС выбора при остром тромбозе геморроидальных узлов, однако не менее эффективны при любой форме геморроя. При этих ЛС полное рассасывание тромботических масс происходит не ранее чем через 4—8 недель терапии.

**Соединения цинка** стимулируют регенерацию эпителиальных клеток и оказывают бактериостатическим действием по отношению к большинству грамположительных и грамотрицательных бактерий. Кроме того, соли цинка уменьшают проницаемость слизистых оболочек для бактерий и продуктов их жизнедеятельности и стимулируют иммунитет.

## Фармакокинетика

Так как большинство флавоноидов плохо растворимо в воде, то для оптимизации их всасывания в ЖКТ обычно используют микронизированные частицы, диаметром до 2 мкм, что увеличивает их скорость всасывания. По своим фармакокинетическим свойствам микронизированные и немикронизированные флавоноиды существенно различаются. Так, максимальная концентрация микронизированного диосмина в крови достигается через 1—3 часа после перорального применения, максимум терапевтического действия на веноз-

ную и лимфатическую систему достигается примерно через 4 часа после приема (немикронизированный аналог проявляет эффект лишь через 24—48 часов). Период полувыведения составляет примерно 11 часов. Метаболизируется с образованием феноловых кислот. Выводится в основном с калом.

Троксерутин всасывается с поверхности кожи и слизистых при наружном использовании (гель). Продолжительность терапевтического действия — 12—24 ч.

Активные компоненты большинства местнодействующих ЛС обладают небольшой биодоступностью (до 10%), оказывая преимущественно местное воздействие. Продолжительность местного действия многих ЛС — более 12 ч.

Фармакокинетика буфексамака не изучена.

## Место в терапии

Консервативное лечение геморроя направлено на ликвидацию воспалительных изменений, нормализацию кровообращения в области прямой кишки, регуляцию стула. Показанием для консервативного лечения являются начальные стадии хронического геморроя, а также острое течение заболевания с характерным болевым синдромом. В остальных случаях необходимо рассмотреть вопрос о возможности хирургического вмешательства

Фармакотерапия геморроя может быть направлена на:

- купирование воспаления;
- устранение болевого синдрома;
- остановка кровотечения;
- подготовка больного к операции.

**Местное лечение** направлено на ликвидацию болевого синдрома, тромбоза или воспаления геморроидальных узлов, а также кровотечения. К местным отно-

сятся обезболивающие, противовоспалительные, ранозаживляющие и др. ЛС в виде свечей, мазей, микроклизм; сидячие ванночки.

Для купирования воспаления обычно используют местные ЛС, содержащие НПВС, ГК, энзимы, соединения цинка, гепарин. Обычно целесообразно сочетание местной терапии с системным приемом флеботропных ЛС.

Для лечения болевого синдрома используют местные и системные НПВС. При болевом синдроме, осложненном сопуствующей анальной трещиной, эффективно применение спазмолитиков. Также применяют местные анестетики, входящие в состав комплексных ЛС.

Для нормализации кровообращения применяются гепаринсодержащие местнодействующие ЛС.

При назначении ЛС местной терапии нужно исходить из превалирующего симптома геморроя (боль, воспаление, кровотечение и т.д.). Местные ЛС должны назначаться для лечения именно этого симптома. Мазевые аппликации и ректальные свечи назначают 2—3 раза в сутки, после стула.

Обычно целесообразно сочетание местной и системной терапии.

Основой **системного лечения** является применение флеботропных ЛС, влияющих на тонус вен, улучшение микроциркуляции в кавернозных тельцах и нормализацию в них кровотока.

Флеботропные ЛС на основе флавоноидов оказывают положительное влияние на течение геморроя. Продолжительность курсов обычно должна составлять не менее 1,5—2 мес. Выбор конкретных ЛС осуществляется врачом, т.к. нет единых разработанных принципов фармакотерапии геморроя. Для лечения сопутствующих запоров следует назначать ЛС, улучшающие пищеварение, рекомендовать больным прием пищевых волокон и т.д.

## Переносимость, побочные эффекты

Препараты флавоноидов переносятся хорошо. Изредка возможно возникновение дискомфорта со стороны органов ЖКТ и вегетативной нервной системы, которые однако не требуют отмены лечения.

При превышении доз местных гепаринсодержащих ЛС возможно развитие кровотечений.

При использовании местных комплексных ЛС, содержащих НПВС и ГК возможно развитие характерных для них побочных эффектов, однако вероятность их появления при местном применении существенно ниже, чем при системном.

➤ См. гл. — “Глюкокортикоиды” и “Средства для лечения абдоминальной боли”.

## Противопоказания

Абсолютным противопоказанием для применения системных ЛС для лечения геморроя является I триместр беременности. В II—III триместрах, а также во время кормления грудью возможно ограниченное применение ЛС с учетом соотношения риск/польза.

Относительным противопоказанием к местному лечению гепарином являются нарушения свертывающей системы крови.

ЛС для лечения геморроя противопоказаны при их непереносимости, при наличии указаний в анамнезе на развитие аллергических реакций на ЛС или их компоненты.

## Предостережения

Неизвестны особенности применения флавоноидов у групп риска.

Для НПВС и ГК особенности применения те же, что были описаны.

---

### **Взаимодействия**

---

Лекарственные взаимодействия флавоноидов неизвестны.

Для НПВС и ГК — см. соответствующие главы.

### **Литература:**

---

1. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.Аш., Благодарный Л.А. Геморрой М.: Митра-пресс, 2002; 192 с.
2. Вовк Е.И. Рациональная фармакотерапия — фактор успешного лечения геморроя — *Русский медицинский журнал*, №2, 2002; т.10, с.73.

# Глава 19. Антибактериальные средства

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС:

Азлоциллин	705
Амоксициллин	718
Амоксициллин/	
Ампициллин	723
Ванкомицин	747
Клавуланат	720
Кларитромицин	787
Фромилид	961
Ко-тримоксазол	791
Мезлоциллин**	
Метронидазол	831
Неомицин	854
Норфлоксацин	858
Норбактин	858
Пиперациллин	890
Рифампицин	915
Тетрациклин	935
Тинидазол	
Тобрамицин	
Уреидопенициллин	
Фуразолидон	962
Хлорамфеникол	967
Цефоперазон	
Цефотаксим	976
Цефтриаксон	977
Цефуроским	979
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001
Эритромицин	1006

Роль инфекции в медицине трудно переоценить, антибактериальные средства применяются при патологии всех органов и систем, в том числе, для лечения гастроэнтерологических заболеваний. Для подробного ознакомления с классификацией антибактериальных лекарственных средств и характеристиками их отдельных групп мы направляем читателя к изданному в настоящей серии руководству “Рациональная антимикробная терапия”.\* В нем рассмотрены нозологические формы, в том числе и с поражением желудочно-кишечного тракта, которые вызваны бактериями, вирусами и простейшими, и находятся в сфере деятельности инфекциониста.

Для целого ряда гастроэнтерологических заболеваний актуальным оказался поиск инфекционного возбудителя, непосредственно или опосредованно “запускающего” патогенез поражения органов пищеварительной системы. Так, возбудитель хронического гастрита — бактерия *Helicobacter pylori*, имеет тесную связь с развитием язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Инфекционный возбудитель обнаружен при болезни Уиппла и псевдомембранозном колите. Механизмом многих инфекций в гастроэнтерологии является транслокация бактерий из кишечника, соответственно значительную роль в профилактике этих заболеваний играет селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта.

Антибиотики в гастроэнтерологии являются обязательным компонентом схем **антихеликобактерной терапии**, причем их использование с положительным эффектом на течение и прогноз *H. pylori*-ассоциированных заболеваний доказано в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях и в мета-анализах этих испытаний.

Антибактериальные лекарственные средства широко применяют для лечения **бактериальных осложнений цирроза печени и острого панкреатита, бактериального холангита**. Цефалоспорины

\* Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Издательство “Литтерра”, 2003; 1002 с.

третьего и четвертого поколений, метронидазол, карбапенемы являются основой лечения острого инфицированного **некроза поджелудочной железы**. Лечение инфекции *Clostridium difficile* при **псевдомембранозном колите**, развивающемся, как правило, на фоне приема антибиотиков, предусматривает назначение антибактериальных средств.

Некоторые антибактериальные препараты применяются не в связи с их основными свойствами. Это, например,

относится к рифампицину, который используют **для купирования зуда при холестатических заболеваниях печени** как индуктор микросомального окисления.

Рациональная фармакотерапия антибактериальными средствами содержится в соответствующих главах раздела II настоящего руководства, а описания конкретных лекарственных средств размещены в справочном III разделе тома.

## Глава 20. Средства, нормализующие свертываемость крови

### Указатель описаний ЛС

#### Активаторы образования тромбопластина:

Этамзилат 1011

#### Антиферментные средства:

Аминокапроновая кислота 714

Аминотетилбензойная кислота 716

Транексамовая кислота 942

#### Синтетические аналоги витамина К:

Менадиона натрия бисульфит 817

Хроническое желудочно-кишечное кровотечение встречается как одно из частых осложнений язв желудка и кишечника, приводящих к развитию железодефицитной анемии. Для его прекращения главным является патогенетическое лечение основного заболевания. Острое желудочно-кишечное кровотечение и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода представляет собой угрожающее жизни состояние, в ряде случаев требующее срочного оперативного вмешательства. Вспомогательным лечебным мероприятием при желудочно-кишечных кровотечениях является применение гемостатических ЛС. Группа антигеморрагических и гемостатических ЛС является очень обширной. Здесь описаны только те ЛС, которые различными путями повышают свертываемость крови и, таким образом, способствуют прекращению кровотечений: антиферментные ЛС (аминокапроновая кислота, аминотетилбензойная кислота, транексамовая кислота), активаторы образования тромбопластина (этамзилат), синтетические аналоги витамина К (менадион, викасол). Другие ЛС, применяющиеся при лечении желудочно-кишечных кровотечений (ингибиторы протонной помпы,  $H_2$ -гистаминоблокаторы и гормональные ЛС, повышающие свертывание крови), рассматриваются в соответствующих разделах.

### Антиферментные средства — ингибиторы фибролиза

К ингибиторам фибринолиза относятся аминокaproновая кислота, аминотетилбензойная кислота, транексамовая кислота.

### Механизм действия

ЛС этой группы блокируют переход плазминогена (профибринолизина) в плазмин (фибринолизин).

Ингибиторы фибринолиза способствуют стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, опосредовано повышая агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов.

## Фармакокинетика

**Аминокапроновая кислота** хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1—2 (в среднем через 1,5 ч).  $T_{1/2}$  2—4 ч. Экскретируется почками, на 40—60% в неизмененном виде.

**Аминотетилбензойная кислота** после приема внутрь 7,5 мг/кг обнаруживается в крови через 15 мин. Максимальная концентрация достигается через 3 ч. После в/м инъекции максимальная концентрация в плазме создается через 30—60 мин. После в/в введения максимальная концентрация в плазме крови создается к концу введения. Терапевтическая концентрация сохраняется в течение 3 ч. Экскретируется почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, на 50—80% в неизмененном виде.

**Транексамовая кислота** после приема внутрь всасывается на 30—50%. Максимальная концентрация достигается через 3 ч после приема и составляет при дозе 1 и 2 г соответственно 8 и 15 мг/л. Кривая “концентрация—время” имеет трехфазную форму с  $T_{1/2}$  в терминальной фазе 2 ч. После в/в введения концентрация снижается постепенно, в течение 6 ч.  $T_{1/2}$  — 3 ч. На 3% ЛС связывается с белком. Объем распределения составляет 33% от массы тела. Начальный объем распределения. — 9—12 л. Хорошо проникает через гистогематические барьеры, в том числе через ГЭБ и плаценту. Концентрация в цереброспинальной жидкости составляет 10% от плазменного уровня. В небольшой

степени подвергается биотрансформации. На 90—95% выводится почками (почечный клиренс равен плазменному) путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде в течение 12 ч. Антифибринолитическая концентрация сохраняется в крови 7—8 ч, в тканях — в течение 17 ч.

## Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Ингибиторы фибринолиза применяются для лечения острых желудочно-кишечных кровотечений и кровотечений из вазорикозно расширенных вен пищевода.

## Побочные эффекты

Побочные эффекты наблюдаются сравнительно редко и в основном при в/в введении ЛС. К ним относятся головная боль, головокружение, шум в ушах, слабость, сонливость, судороги, снижение, реже — повышение АД, ортостатическая гипотензия, брадикардия или тахикардия, аритмии, боли в грудной клетке, субэндокардиальное кровоизлияние, тромбофлебит в месте инъекции, рабдомиолиз, миоглобинурия и острая почечная недостаточность (для аминокапроновой кислоты), диспепсия (анорексия, изжога, тошнота, рвота, диарея), заложенность носа, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница), нарушения цветового зрения (для транексамовой кислоты).

## Противопоказания и предостережения

Фибринолитики противопоказаны при склонности к тромбозам и эмболиям,

синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, гематурии, снижении функции почек, беременности, гиперчувствительности к ЛС.

Лечение следует проводить под контролем показателей **коагулограммы** (фибринолитической активности крови и содержания фибриногена).

---

### Лекарственные взаимодействия

---

Возможно местное применение ами-

нокапроновой и аминотимилбензойной кислот в комбинации с фибринными пленками, тромбином и другими местными гемостатическими ЛС. Эффект аминотимилбензойной и аминотимилбензойной кислот снижается при применении антикоагулянтов и антиагрегантов.

Транексамовая кислота несовместима с урокиназой, норадреналином, диамиридамом, диазепамом. Раствор транексамовой кислоты нельзя добавлять к препаратам крови и растворам, содержащим бензилпенициллин или тетрациклины.

## Активаторы образования тромбопластина

К активаторам образования тромбопластина относится этамзилат.

---

### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Этамзилат активизирует образование тканевого тромбопластина, стимулирует продукцию тромбоцитов и их выход из костного мозга, нормализует их функциональную активность. ЛС уменьшает проницаемость мелких сосудов и капилляров, улучшает микроциркуляцию и способствует прекращению паренхиматозных кровотечений.

---

### Фармакокинетика

---

Этамзилат хорошо абсорбируется при пероральном приеме. При в/в введении начинает действовать через 5—15 мин, максимальный эффект наблюдается через 1—2 ч после введения, продолжительность действия составляет 4—6 ч.

Препарат быстро выводится из организма, преимущественно в неизмененном виде.

---

### Место в терапии заболеваний органов пищеварения

---

Применяется, в частности, для лечения острых желудочно-кишечных капиллярных кровотечений различного происхождения (у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, у больных циррозом печени с разрывом варикозно расширенных вен пищевода и др.).

---

### Побочные эффекты

---

Возможны следующие побочные эффекты: головная боль, головокружение, снижение АД, диспепсические явления (изжога, тяжесть в эпигастрии), гиперемия лица, парестезии в нижних конечностях.



---

## Противопоказания и предостережения

---

Этамзилат противопоказан при тромбозах и эмболиях, порфирии, повышенной чувствительности к ЛС.

Этамзилат неэффективен как средство монотерапии при кровотечениях, обусловленных приемом антикоагулянтов.

---

## Лекарственные взаимодействия

---

Этамзилат нельзя вводить в одном шприце с другими ЛС. Можно сочетать назначение этамзилата с другими гемостатическими ЛС (аминокапроновой кислотой, менадиона натрия бисульфитом).

## Препараты витамина К

К препаратам витамина К относятся синтетический аналог витамина К — менадиона натрия бисульфит и викасол.

Их эффекты проявляются через 12—18 ч после инъекции и сохраняются в течение нескольких дней.

---

## Механизм действия

---

Так же как и естественный витамин К, его синтетические аналоги входят в состав простетической группы фермента, ответственного за выработку в печеночных клетках факторов коагуляции, в частности, протромбина и проконвертина. При выраженном дефиците естественного витамина К, что наблюдается при тяжелых заболеваниях печени со снижением ее белковосинтетической функции или при передозировке не прямых антикоагулянтов, развивается кровоточивость, связанная с недостатком факторов свертывания крови (II, VII, IV и X). Таким образом, синтетические аналоги витамина К являются средствами заместительной терапии.

---

## Фармакокинетика

---

После в/м введения синтетические аналоги витамина К быстро всасываются.

---

## Место в терапии заболеваний органов пищеварения

---

Препараты применяются при лечении желудочно-кишечных кровотечений в случаях, когда кровотечения развиваются на фоне гипопротромбинемии (у больных гепатитами и циррозами печени, при синдроме холестаза).

---

## Побочные эффекты

---

К побочным эффектам относятся повышение свертываемости крови, гемолитическая анемия (в основном при назначении недоношенным новорожденным детям), гипербилирубинемия. Аналоги витамина К и билирубин конкурируют между собой за одни и те же метаболические пути, поэтому введение больших доз этих ЛС может усилить желтуху.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Синтетические аналоги витамина К нельзя применять при тромбоэмболических состояниях, повышенной чувствительности к ЛС. Лечение аналогами витамина К следует проводить под контролем уровня протромбина.

При наличии синдрома холестаза ЛС применяется только парентерально.

---

## Лекарственные взаимодействия

---

При применении синтетических аналогов витамина К снижается эффект антикоагулянтов непрямого действия.

---

## Литература

---

1. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. *Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний*. СПб., 1993; 288 с.
2. Гребенев А.Л. *Острые кровотечения из органов пищеварительного тракта (диагностика, лечение). Руководство по гастроэнтерологии*. Под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева. М., 1995; т. 1, с. 624—650.
3. Классен М., Филлип Дж., Смит-Лэин Г. (Classen M., Phillip J., Smith-Laing G.) *Лечение кровотечений из верхнего отдела пищеварительного тракта. Гастроэнтерология*. Под ред. Дж.Х. Барона и Ф.Г. Муди. М., 1988; с. 111—140.
4. Dacher L., Patch D., Burroughs A. *Drug treatment for bleeding oesophageal varices Bailliere's clinical gastroenterology*. №3, 2000; v. 14, 365—390.
5. Langman M.J.S. *Drug treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Bailliere's clinical gastroenterology*. №3, 2000; v. 14, p. 357—364.

## Глава 21. Средства, снижающие чревный кровоток

### Указатель описаний ЛС

#### Гормональные средства, снижающие кровоток:

Октреотид	862
Сандостатин	923
Соматостатин	926
Терлипрессин	934

Острое желудочно-кишечное кровотечение или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода является одним из наиболее серьезных осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и портальной гипертензии при циррозе печени и некоторых других заболеваниях. Оно требует неотложных лечебных мероприятий, которые могут включать эндоскопические манипуляции (баллонная тампонада, желудочная гипотермия, электрокоагуляция), хирургическое вмешательство (перевязка кровоточащего сосуда), применение гемостатиков и гормональных средств, снижающих кровоток. К последним относятся антагонисты соматотропина — природный гормон соматостатин, его синтетический аналог октреотид и терлипрессин. Терлипрессин представляет собой неактивное пролекарство, которое медленно превращается в липрессин — синтетический аналог вазопрессина (антидиуретического гормона задней доли гипофиза — АДГ). Все три ЛС являются веществами пептидной природы, обладающими разносторонним действием на организм.

### Механизм действия

**Соматостатин** и **октреотид** оказывают многообразное влияние на ЖКТ (уменьшают секрецию гастрина, соляной кислоты и пепсина, холецистокинина и желчи, вазоинтестинального пептида, тормозят моторику желудка и кишечника) и способствуют остановке кровотечений из верхних отделов ЖКТ вследствие значительного снижения кровотока в чревных артериях.

Как и гормон задней доли гипофиза АДГ (вазопрессин), **терлипрессин** повышает тонус гладкой мускулатуры стенки сосудов и ЖКТ, вызывает сужение артериол и венул, уменьшение кровотока в печени и полых органах брюшной полости, снижение давления в системе воротной вены, а также оказывает гемостатический эффект.

## Фармакокинетика

Соматостатин подвергается быстрому ферментативному расщеплению.  $T_{1/2}$  ЛС составляет 2—3 мин.

Октреотид после п/к инъекции быстро и полностью всасывается в системный кровоток. Максимальная концентрация после п/к введения достигается через 30 мин, после в/в — к концу введения. С белками плазмы связывается на 65%. Объем распределения составляет 0,27 л/кг. Общий клиренс — 160 мл/мин.  $T_{1/2}$  после п/к введения — 100 мин. После в/в введения процесс выведения происходит в две фазы, с  $T_{1/2}$  — 10 мин и 90 мин соответственно. Большая часть дозы выводится с калом, около 32% — в неизмененном виде с мочой.

Фармакокинетика терлипессина после в/в введения описывается с помощью двухкамерной модели. Объем распределения — 0,5 л/кг. Подвергается биотрансформации в печени, почках и других тканях с образованием активных метаболитов. Терапевтическая концентрация липессина определяется в плазме крови через 30 мин, максимальная концентрация — через 60—130 мин. Внепочечный клиренс — 9 мл/кг/мин.

## Место в терапии

ЛС данной группы применяются для лечения острых желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки или разрывом варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также для профилактики и остановки кровотечений при операциях на органах брюшной полости. Кроме того, соматостатин применяется для ле-

чения кишечных, желчных или панкреатических свищей.

## Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к ЛС, ранние сроки беременности, кормление грудью, для терлипессина — также эпилепсия.

Из побочных эффектов со стороны ЖКТ возможны анорексия, отрыжка, тошнота, рвота, диарея, стеаторея, вздутие живота, боли в животе, гипербилирубинемия, гиперферментемия; со стороны сердечно-сосудистой системы соматостатин может вызывать приливы крови к лицу и брадикардию, а терлипессин — бледность, повышение АД, боли за грудиной, сердечные аритмии; со стороны дыхательной системы терлипессин может вызывать одышку и бронхоспазм. В начале лечения соматостатином вследствие угнетения секреции инсулина и глюкагона может развиваться преходящая гипер- или гипогликемия, что обуславливает необходимость контроля уровня сахара в крови, особенно у больных сахарным диабетом. Поскольку соматостатин угнетает всасывание питательных веществ из кишечника, на фоне его применения может потребоваться парентеральное питание. При повторных курсах следует учитывать возможность образования антител к ЛС.

Терлипессин с большой осторожностью назначают больным ишемической болезнью сердца, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, нарушениями сердечного ритма, лицам пожилого возраста. В процессе лечения необходимо проводить контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, диуреза.

---

## Лекарственные взаимодействия

---

При применении октреотида уменьшается всасывание циклоспорина, замедляется всасывание циметидина, может потребоваться коррекция доз инсулина и пероральных сахароснижающих ЛС, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и мочегонных ЛС. Соматостатин неустойчив в щелочных растворах, а при совместном применении с гексобарбиталом увеличивает продолжительность сна. Окситоцин и метилэргометрин усиливают действие терлипрессина. Последний усиливает антигипертензив-

ный эффект бета-адреноблокаторов. ЛС, снижающие ЧСС, совместно с терлипрессином повышают риск развития брадикардии.

---

## Литература

---

1. Dacher L., Patch D., Burroughs A. Drug treatment for bleeding oesophageal varices. *Bailliere's clinical gastroenterology*. №3, 2000; v. 14, p. 365—390.
2. Langman M.J.S. Drug treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Bailliere's clinical gastroenterology*. №3, 2000; v. 14, p. 357—364.

## Глава 22. Средства для лечения абдоминальной боли

Нестероидные противовоспалительные средства	160
Наркотические анальгетики (опиоиды)	169
Местные анестетики	174

Многие заболевания ЖКТ сопровождаются болевым синдромом. Лечение, направленное на устранение причин или механизмов развития основного заболевания (этиотропная или патогенетическая терапия), как правило, приводит к прекращению боли.

Наиболее часто абдоминальные боли являются следствием спазма гладкомышечных элементов полых органов или их перерастяжения вследствие повышения давления в них. Основным средством для купирования такого рода висцеральной боли служат спазмолитические ЛС различного механизма действия.

➤ См. гл. 23 — “Спазмолитики”.

Вызываемое ими расслабление гладкой мускулатуры приводит к снижению возбуждения механорецепторов полых органов и уменьшению или прекращению болевого синдрома. Спазмолитики не только купируют боль, но также способствуют восстановлению пассажа внутрипросветного содержимого и улучшению кровоснабжения стенки.

Назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности и не затрудняет диагностику хирургической патологии.

Достаточно часто болевой синдром встречается при гиперацидных состояниях. ЛС выбора в таких случаях являются средства, снижающие кислотность желудочного содержимого. Из них наиболее быстрым (купирующим) действием обладают **антацидные ЛС**.

**Препараты солей металлов**, также применяемые при язвенных поражениях желудка и двенадцати перстной кишки, а также другие **вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие ЛС**, защищают нервные окончания от воздействия раздражающих факторов.

➤ См. гл. 2 — “Средства с гастропротективным эффектом”.

При некоторых заболеваниях, сопровождающихся болью, этиотропное или патогенетическое лечение затруднено или отсутствует. В таких случаях возникает необходимость в дополнительном (симптоматическом) назначении специальных ЛС для купирования боли. Перечень ЛС для симптоматического лечения

абдоминальной боли достаточно широк. Он включает в себя **местные анестетики, НПВП и наркотические анальгетики**. В ряде случаев их действие может быть усилено с помощью средств адъювантной терапии, включающей **психотропные и седативные ЛС**. Действие симптоматических обезболивающих ЛС направлено на:

- подавление нервной передачи боли (антиноцицептивное действие);
- коррекцию эмоционального компонента восприятия боли.

**Местные анестетики** вызывают понижение болевой чувствительности окончаний.

Определенное обезболивающее действие проявляют ЛС, воздействующие на периферические серотониновые рецепторы — **антагонист 5НТ3 — алосетрон и агонист 5НТ4 — тегасерод**. Предполагается, что эти ЛС обладают **антиноцицептивным эффектом**, снижая порог чувствительности при растяжении кишечника.

Умеренно выраженные соматические боли, возникающие при раздражении брюшины, растяжении капсулы печени при ее метастатическом поражении или воспалении, поддаются действию **НПВС**. Они играют ведущую роль в облегчении ноцицептивной боли, связанной с повреждением тканей или воспалением. Эти ЛС оказывают обезболивающее действие, подавляя образование провоспалительных простагландинов в периферических тканях. НПВП оказывают прямое действие на спинальном уровне, блокируя чрезмерную чувствительность к боли, вызванную активацией спинальных рецепторов глутамата и субстанции Р. Место действия **парацетамола** ограничивается только ЦНС (гипоталамус), в связи с чем он обладает только анальгетическим и жаропонижающим эффектами и не оказывает многих побочных эффектов основных НПВП, характерных

для блокады ЦОГ периферических тканей. Лечение умеренно выраженной боли часто рекомендуют начинать с приема парацетамола как наиболее безопасного анальгетика. Добавление парацетамола к наркотическим анальгетикам при лечении более сильных болей позволяет уменьшить дозу опиоидов.

Для лечения сильной боли применяют **наркотические анальгетики**. Они действуют на все типы боли, уменьшая ее сенсорный и эмоциональный компоненты. Наркотические анальгетики взаимодействуют с одним или несколькими подтипами опиоидных рецепторов на супраспинальном, спинальном и периферическом уровнях, вызывая аналгезию и множество других эффектов. Основным эффектом, ограничивающим применение наркотических анальгетиков, является развитие к ним зависимости. Этот эффект практически отсутствует у трамадола — наркотического анальгетика, сочетающего в своем механизме действия слабую стимуляцию опиоидных мю-рецепторов с норадренергической и серотонинергической блокадой передачи болевой чувствительности. Благодаря этой особенности данное ЛС назначается достаточно широко для лечения умеренной и сильной боли.

В качестве адъювантных (вспомогательных) используются ЛС, у которых аналгезия не является основным действием, но которые могут дополнить действие анальгетиков, делая его более эффективным. К ним относятся **антидепрессанты** трициклической структуры (амитриптилин, имипрамин и др.), антидепрессанты, блокирующие обратный захват серотонина (флуоксетин, пароксетин и др.), транквилизаторы — производные бензодиазепамина (диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам, клоназепам, мидазолам и др.) Назначение вспомогательных ЛС позволяет снизить дозу наркотических анальгетиков без ущерба

для контроля боли и, тем самым, уменьшить побочные эффекты опиоидов. Некоторые вспомогательные ЛС имеют собственные анальгетические свойства. Помимо этого они устраняют симптомы, обостряющие восприятие боли и таким образом снижают потребность в анальгетиках.

**Антидепрессанты** эффективны при некоторых видах нейропатической боли, возникающей при повреждении нервных структур, например, при прорастании их опухолью. Антидепрессанты облегчают боль независимо от влияния на настроение, в частности, тормозя передачу болевого импульса за счет увеличения содержания норадреналина и серотонина в синапсе. Выбор ЛС проводится с учетом сопутствующих заболеваний пациента и спектра побочных эффектов антидепрессантов. Дозы этих ЛС, используемые в лечении нейропатической боли, значительно меньшие, чем для лечения депрессии. Для достижения нужного эффекта требуется не менее двух недель. Антидепрессанты оказывают положительный эффект и при синдроме раздраженного кишечника.

**Транквилизаторы** бензодиазепинового ряда не обладают собственным обезболивающим действием, но подавляют нейрональную активность мозга, потенцируя действие ГАМК — тормозного медиатора ЦНС. Эти ЛС уменьшают симптомы тревоги, расслабляют скелетные мышцы и обладают снотворным эффектом.

### **Ступенчатый подход к назначению обезболивающих и спазмолитических ЛС**

Болевой синдром у пациентов с гастроэнтерологической патологией требует тщательной оценки. До уточнения характера патологического процесса в органах брюшной полости назначение болеутоляющих ЛС периферического и централь-

ного действия противопоказано, поскольку чревато “стиранием” симптоматики и развитием грозных осложнений.

В настоящее время предложен ступенчатый алгоритм назначения обезболивающих ЛС при заболеваниях органов пищеварения.

**ЛС первой ступени** назначаются при болях умеренной и средней интенсивности, в основе которых обычно лежит спазм гладкой мускулатуры ЖКТ. Это ЛС, приводящие к снижению возбуждения рецепторов полых органов ЖКТ (симпатолитики), а также уменьшающие воздействие раздражающих факторов на нервные окончания (антациды, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие и местные анестетики).

**ЛС второй ступени** назначаются при длительной и усиливающейся боли. К ним относят ЛС, воздействующие на серотониновые рецепторы, НПВП, трамадол и психотропные ЛС.

**ЛС третьей ступени** назначаются при чрезвычайно сильной, резистентной к выше перечисленным средствам боли. К ним относят психотропные ЛС и наркотические анальгетики.

На второй и третьей ступени обычно используются комбинации ЛС:

- комбинация спазмолитиков;
- комбинация спазмолитиков и анальгетиков;
- комбинация спазмолитиков, анальгетиков и психотропных ЛС.

В настоящее время практически отсутствуют результаты рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований, позволяющие доказать обосновать выбор конкретного обезболивающего ЛС при заболеваниях органов пищеварения. Рекомендации по применению того или иного ЛС основываются на мнении клиницистов, данных отдельных сообщений и результатах ограниченных исследований.



## Нестероидные противовоспалительные средства

### Указатель описаний ЛС

#### Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

Ацетилсалицилат лизина	
Ацетилсалициловая кислота	731
Диклофенак	
Ибупрофен	
Индометацин	
Кетопрофен	
Кеторолак	
Лорноксикам	
Мелоксикам	
Метамизол	
Мефенамовая кислота**	
Напроксен	
Нимесулид	
Парацетамол (ацетаминофен)	877
Пироксикам	

#### Специфические ингибиторы ЦОГ-2:

Рофекоксиб
Целекоксиб

Фармакологическая группа НПВС включает в себя обширный перечень ЛС, широко используемых в терапевтической практике в качестве противовоспалительных, а также анальгетических и жаропонижающих ЛС.

Группа НПВС гетерогенна по степени выраженности основных фармакологических эффектов. Поэтому в клинической практике широко используется классификация, подразделяющая НПВС на:

- ЛС с анальгетическим и слабо выраженным противовоспалительным эффектом (парацетамол, метамизол, ацетилсалициловая кислота в дозе до 4 г/сут.);
- ЛС с анальгетическим и умеренно выраженным противовоспалительным действием (производные пропионовой и фенамовой кислот);
- ЛС с анальгетическим и выраженным противовоспалительным свойством (ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 4 г и более, пиразолон, производные уксусной кислоты, оксикамы и др.). При лечении болевого синдрома наиболее широко используются ЛС с преобладающим анальгетическим эффектом.

Определенное клиническое значение имеет и классификация НПВС по степени селективности в отношении различных форм циклооксигеназы.

#### Выделяют ЛС:

- с выраженной селективностью в отношении ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак);
- с преимущественным влиянием на ЦОГ-1 (диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.);
- со сбалансированным эффектом в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (лорноксикам);
- с умеренно выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2 (этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон);
- с выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб). В клинических исследованиях показано, что с повышением степени селективности в отношении ингибирования ЦОГ-2 риск гастропатии снижается.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

В основе механизма действия нестероидных анальгетиков лежит подавление активности фермента ЦОГ, конвертирующего арахидоновую кислоту в простагландины. Эти вещества играют важную роль в физиологических процессах. Являясь медиаторами воспалительного процесса, они повышают чувствительность ноцицепторов и таким образом участвуют в механизме восприятия боли. Другие функции их заключаются в регуляции кровотока в почках, в желудке и в кишечнике, выработке секреции желудочного сока, соляной кислоты и пепсина.

Фермент ЦОГ имеет две изоформы — конституциональную (ЦОГ-1), содержащуюся в нормальных условиях в кровеносных сосудах, желудке и почках, и индуцируемую (ЦОГ-2), образующуюся в тканях при развитии воспалительного процесса. Ингибирование ЦОГ-1 под влиянием НПВС сопровождается угнетением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, что создает угрозу репаративным процессам в ней. Подавление ЦОГ-2 лежит в основе противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффектов. Уровень ЦОГ-2 во многих клетках незначителен, но может резко нарастать на фоне воспаления под влиянием цитокинов, митогенов и эндотоксинов, участвуя в продукции простагландинов, а также в процессах воспаления, митогенеза и клеточной пролиферации.

Вместе с тем в 90-е годы прошлого века было показано, что анальгетическая и противовоспалительная активность НПВС в значительной части случаев не коррелирует со способностью данных ЛС по-

давливать синтез простагландинов (J.Y. Jeremy & D.R. Mikhailidis, 1990). В качестве подобного рода непосредственно не связанных с антипростагландиновой активностью эффектов рассматриваются активация Т-клеточной пролиферации и синтеза ИЛ-2, подавление активации нейтрофилов и нарушение их адгезивных свойств.

Развитие анальгезии при использовании НПВС обусловлено подавлением ЦОГ как в периферических тканях, так и в ЦНС. Они оказывают прямое действие на спинальном уровне, блокируя чрезмерную чувствительность к боли, вызванную активацией спинальных рецепторов глутамата и субстанции Р. Это сопровождается снижением периферической гипералгезии. В отличие от наркотических анальгетиков рассматриваемые НПВС, по-видимому, не влияют на психическую составляющую реакции на боль. В целом анальгетическое действие большинства НПВС выражено достаточно слабо и ЛС данного ряда наиболее эффективны при умеренной боли соматического, а не висцерального происхождения.

## Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры ЛС представлены в **таблице 22.1**.

В зависимости от продолжительности действия, определяющегося периодом полувыведения, выделяют три группы НПВС. К ЛС короткого действия ( $T_{1/2}$  — 2—8 ч) относятся ибупрофен, кетопрофен, индометацин, фенпрофен, диклофенак, толметин, кеторолак. Средней продолжительностью действия ( $T_{1/2}$  — 10—20 ч) обладают целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам, напроксен, сулиндак, дифлюнизал. Длительным действием

**Таблица 22.1 Фармакокинетика наиболее часто используемых нестероидных анальгетиков**

ЛС	T <sub>1/2</sub> , ч	Связывание с белком, %	Объем распределения (Vd), л/кг	Биотрансформация	Экскреция
АСК Салициловая кислота	0,2 2—4	80	0,1—0,35	Гидролиз в стенке кишечника, печени и крови до салицилатов, затем — в печени	С мочой в виде салициловой кислоты и конъюгированных метаболитов
Индометацин	6—12	90	1,0	В печени	С мочой — 60 (в неизменном виде 10—20)
Диклофенак	1—2	99	0,13	В печени, около 50% при первом прохождении	С мочой — 40—65, с калом — 35
Пироксикам	35—45	99	0,12—0,15	В печени	С мочой — 66 (в неизменном виде < 5), с калом — 33
Лорноксикам	3—5	99	0,1—1,3	В печени	
Мелоксикам	22	> 99	Нет данных	В печени, при участии цитохрома P450 2C9	С мочой — 20 (в неизменном виде < 0,5), с калом — 20 (в неизменном виде 1,6)
Набуметон	24	99	Нет данных	В печени, выраженный эффект первого прохождения	
Ибупрофен	2	99	0,12	В печени	С мочой (в неизменном виде < 1)
Напроксен	12—15	99	0,1—0,35	В печени	С мочой — 95%
Мефенамовая кислота	3	99		В печени — окисляется, гидролизуется, глюкоронируется	65% выводится с мочой (частично — в неизменном виде), 20—25% — с фекалиями
Метамизол		50—60		В стенке кишечника гидролизуется с образованием активного метаболита	С мочой
Парацетамол	≈2	15	0,95	В печени — образуются глюкуронид и сульфат парацетамола	С мочой в неизменном виде (3—5%) и продуктов конъюгации
Нимесулид	2—3	До 99	0,19—0,35	В печени (активный метаболит — 25%)	С мочой — 70

( $T_{1/2}$  — 24 и более часов) характеризуются оксикамы, набуметон, фенилбутазон. Продолжительность действия НПВС определяет кратность их приема, а сохранение терапевтического эффекта зависит также и от времени, необходимого для достижения стабильных (равновесных) концентраций в плазме крови (равно примерно 3—5 периодам полувыведения). Вместе с тем известно, что в тканях и сыворотке крови кинетические параметры НПВС неодинаковы и не всегда коррелируют друг с другом (М.Я. Авруцкий, П.В. Смольников, 1997).

Большинство ЛС после всасывания образуют устойчивую связь с белком. Метаболизм их происходит главным образом в печени, за исключением ацетилсалициловой кислоты и метамизола, которые подвергаются гидролизу уже в стенке кишечника. Экскреция большинства НПВС осуществляется почками в неизмененном виде либо в виде метаболитов. Некоторые ЛС (диклофенак, пироксикам, мелоксикам, мефенамовая кислота) выводятся также через ЖКТ.

## Место в терапии

НПВС широко используются как основной элемент первой ступени программы лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных. При этом возможно применение как пероральных, так и парентеральных форм. На более поздних стадиях опухолевого процесса НПВС могут применяться в комбинации с наркотическими анальгетиками.

НПВС обладают способностью подавлять боль как слабой, так и умеренной интенсивности. При этом их максимальная эффективность намного ниже, чем у опиоидов, но к ним не развивается привыкание, в отличие от наркотических анальгетиков.

Среди представителей группы НПВС в качестве анальгетика наиболее широко используется парацетамол, который сопоставим по выраженности обезболивающего действия с аспирином, но в применяемых в обычной клинической практике дозировках не проявляет выраженных противовоспалительных свойств. Это объясняется способностью ЛС подавлять в терапевтических дозах главным образом простагландинсинтетазу в гипоталамусе, слабо влияя при этом на периферический фермент. Благодаря преимущественно центральному действию парацетамол не вызывает желудочно-кишечных, гематологических и почечных осложнений, не способствует развитию синдрома Рея (в отличие от АСК), хорошо переносится больными бронхиальной астмой и поэтому является хорошей альтернативой другим НПВС.

Ни одно НПВС не имеет серьезных преимуществ в обезболивающем действии перед другими. Выбор должен быть сделан в пользу наиболее безопасного ЛС с хорошей переносимостью. Подбор НПВС осуществляется эмпирически методом последовательного назначения ЛС разных химических групп (“перебора”), так как на одни ЛС больные могут отвечать лучше, чем на другие. Анальгетическая активность НПВС в среднем прямо пропорциональна величине разовой и суточной дозы. Обезболивающий эффект развивается через 1—2, у некоторых ЛС — через 2—4 часа и нарастает при регулярном приеме в течение 2—4 недель. Назначение пациенту одновременно двух различных НПВС в настоящее время признается нерациональным, так как в подобных ситуациях усиление терапевтических эффектов достигается редко, а риск развития побочных реакций, прежде всего желудочно-кишечных, значительно возрастает.

Некоторые НПВС (напроксен, кето-

профен, салициламид и др.) могут использоваться как элемент местной терапии при воспалительных процессах толстой кишки (при проктосигмоидитах, сфинктеритах, геморрое, трещинах прямой кишки) в виде суппозиториев, гелей, мазей.

## Побочные эффекты

Значительная часть побочных эффектов, вызываемых НПВС, напрямую связана с их механизмом действия, а именно — способностью угнетать синтез простагландинов. Это такие нежелательные эффекты как НПВС-гастропатия, снижение почечного кровотока и задержка жидкости, увеличение времени кровотечения, пролонгирование гистации и спонтанных родов, заращение артериального протока, бронхоспазм.

Другие побочные эффекты НПВС в большей степени зависят от особенностей химической структуры и проявляются в гастротоксичности, нефротоксичности, гепатотоксичности, гематотоксичности, нейротоксичности (табл. 22.2). Однако наиболее часто побочные реакции возникают со стороны ЖКТ. У 30—40% больных, получающих НПВС, наблюдаются диспепсические нарушения, у 10—20% развивается язва желудка, у 2—5% кровотечение и перфорация язвы. По данным некоторых исследований (Merskey Н., 1997) около 2% пациентов сохраняют в течение 5 лет после лечения НПВС риск развития пептической язвы.

Термин “НПВС-гастропатия” предложен для обозначения эндоскопически видимых повреждений слизистой оболочки преимущественно антрального отдела желудка (геморрагий, эрозий и

**Таблица 22.2 Основные побочные эффекты НПВС**

Побочные эффекты	Частые	Редкие
Желудочно-кишечные	Изжога, тяжесть и боль в эпигастрии, диспепсия, тошнота, рвота	НПВС-гастропатия
Гематологические		Агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая и гипохромная анемия, панцитопения
Почечные	Задержка жидкости в организме, повышение АД, усиление отеков	Интерстиальный нефрит, некроз почечных сосочков, острая почечная недостаточность, ХПН
Неврологические	Головные боли, головокружения (чаще обусловлены индометацином), тугоухость, нарушение зрения	Асептический менингит (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен)
Психические	Сонливость, депрессия, заторможенность (чаще индометацин)	Деперсонализация, психические нарушения
Легочные		Бронхоспазм, бронхиальная астма
Гепатотоксичность		Повышение трансаминаз, гепатит
Кожные аллергические реакции	Крапивница, кожный зуд, кожная сыпь	Мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит
Другие	Анемия, усиление бронхоспазма, кровотечения различной локализации (наиболее часто — АСК), задержка спонтанных родов, заращение артериального протока, бесплодие у женщин, стоматит, кардит, васкулит, пневмонит	

язв), развивающихся на фоне длительной терапии НПВП. Тяжелыми осложнениям НПВС-гастропатии могут стать язвенные кровотечения и перфорации.

Наряду с гастро- и дуоденопатиями и развивающимися реже эзофапатиями, длительная терапия НПВС может вызывать появление бессимптомных энтеропатий с последующим развитием железодефицитной анемии и гипоальбунемии.

Большинство известных НПВС ингибируют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1, т.е. являются неселективными ингибиторами ЦОГ, что обуславливает наличие побочных эффектов при приеме этих ЛС. Работы последних лет позволили синтезировать ЛС, ингибирующие преимущественно ЦОГ-2 (т.н. селективные ингибиторы ЦОГ-2), обладающие значительно меньшим числом побочных эффектов. Это относится не только к гастроинтестинальным, но и к некоторым другим осложнениям (бронхоспазм, кровотечения, снижение почечного кровотока).

Другим направлением профилактики НПВС-гастропатии является использование НПВС в других лекарственных формах. Для быстрого получения обезболивающего эффекта подойдут растворы для парентерального введения, шипучие растворы для приема внутрь и суппозитории. При регулярном приеме минимальное повреждение ЖКТ вызывают таблетки, покрытые оболочкой, растворяющейся в тонком кишечнике. Необходимо помнить, что развитие гастропатии обусловлено не только местным, но и системным действием НПВС, которого невозможно полностью избежать при любом пути введения.

Длительная терапия НПВС, чаще при использовании индометацина, может сопровождаться развитием нефропатии, проявляющейся интерстициальным нефритом, реже — некрозом почечных со-

сочков, и риском возникновения симптомов уремии. В генезе указанных явлений наряду с фактором токсического повреждения играет важную роль ишемия почек, вызванная ингибированием местно действующих простагландинов.

Применение НПВС может сопровождаться миелотоксическими эффектами, которые наиболее часто отмечаются при использовании метамизола, фепразона, фенклофенака, реже — сулиндака, диклофенака, пироксикама. Применение таких ЛС, как парацетамол (при передозировке), индометацин, ацетилсалициловая кислота, сулиндак, пироксикам, ассоциируется с риском развития гепатотоксичности.

Хорошим профилем безопасности характеризуется парацетамол, который в терапевтических дозах вызывает минимальное количество нежелательных реакций. Он имеет низкий риск повреждения слизистой оболочки желудка, так как обладает слабо выраженным периферическим эффектом.

---

## Противопоказания

---

Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Аспириновая триада.
- Нарушения кроветворения.
- Выраженные нарушения функций почек и печени.
- Гиперчувствительность.

---

## Предостережения

---

**Беременность.** Во второй половине беременности применение НПВС не рекомендуется в связи с возможным преждевременным закрытием артериального протока у плода и развитием стойкой легочной гипертензии. Кроме того, имеются

данные об увеличении длительности родов и повышении кровопотери у женщин, получавших НПВС в период беременности, и о задержке роста у новорожденных.

**Кормление грудью.** Применение НПВС у кормящих матерей нежелательно. При наличии показаний кормящим женщинам рекомендуют использовать пропионовые производные (ибупрофен, флурбипрофен) или производные фенилуксусной кислоты (диклофенак), которые имеют короткий  $T_{1/2}$  и образуют инертные метаболиты.

**Заболевания почек.** Риск острой почечной недостаточности особенно высок у больных с исходным нарушением функции почек, при сопутствующем атеросклерозе сосудов и приеме диуретиков.

**Нарушение функции печени.** Все НПВС (особенно диклофенак) могут вызывать транзиторное умеренное увеличение печеночных ферментов, но тяжелое поражение печени наблюдается крайне редко.

Передозировка парацетамола может вызвать токсическое поражение печени. Потенциально опасными считаются дозы выше 7,5—15 г в сутки. Массивная продукция токсического метаболита может превзойти возможности его детоксикации глутатионом печени, приводя к развитию некроза. Однако и меньшие дозы могут оказать токсический эффект у людей с уже имеющимся дефицитом глутатиона, что наблюдается при голодании, острых заболеваниях печени или злоупотреблении алкоголем. Средствами первой помощи являются ацетилцистеин и метионин.

Имеющееся заболевание печени может значительно снизить эффективность набуметона в результате уменьшения образования его активного метаболита в печени.

**Застойная сердечная недостаточ-**

**ность.** Риск декомпенсации кровообращения у лиц, принимающих НПВС, в 10 раз выше, чем у лиц, не принимающих эти ЛС. Прием НПВС повышает в два раза риск госпитализаций, связанных с обострением ЗСН.

НПВС, включая низкие дозы АСК, снижают эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, способствуют увеличению АД и негативно влияют на общую выживаемость пациентов ЗСН.

НПВС приводят к увеличению диастолического АД у больных артериальной гипертензией.

**Заболевания центральной нервной системы.** Не следует назначать индометацин, так как возможно обострение эпилепсии, паркинсонизма, депрессии и других психических нарушений. С применением этого ЛС связывают развитие тяжелых головных болей по утрам.

---

## Взаимодействия

---

Наиболее важные, с клинической точки зрения, взаимодействия НПВС представлены в **таблицах 22.3 и 22.4**. Назначение нестероидных анальгетиков больным, получающим непрямые антикоагулянты или производные сульфонилмочевины, сопровождается потенцированием эффектов этих ЛС. НПВС также снижают почечную экскрецию дигоксина, аминогликозидов, метотрексата, препаратов лития.

НПВС, повышая активность не прямых антикоагулянтов, увеличивают тем самым риск желудочно-кишечных кровотечений и кровотечений другой локализации (**табл. 22.4**). Что касается комбинации НПВС и антигипертензивных ЛС, то ее использование ухудшает контроль артериальной гипертензии. Единственным классом антигипертензивных ЛС, эффективность которого не снижается при его сочетании с НПВС,

**Таблица 22.3 Фармакокинетическое взаимодействие НПВС с другими ЛС**

ЛС	НПВС	Эффект	Рекомендации
Непрямые антикоагулянты	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
Пероральные гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины)	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно	Избегать НПВС, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Антибиотики-аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности (взаимодействия с "ревматологической" дозой метотрексата не отмечается)	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВС в промежутках между циклами химиотерапии
Препараты лития	Все (в меньшей степени — аспирин, сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать аспирин или сулиндак, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови

**Таблица 22.4 Фармакодинамическое взаимодействие НПВП и других ЛС**

ЛС	НПВП	Эффект	Рекомендации
Непрямые антикоагулянты	Все	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВП, если возможно
Антигипертензивные ЛС Бета-блокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ (ангиотензин-превращающий фермент)	В наибольшей степени — индометацин, фенилбутазон. В наименьшей — сулиндак	Ослабление гипотензивного действия за счет торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак и, по возможности, избегать других НПВС при артериальной гипертензии. Строгий контроль артериального давления. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии
Диуретики	В наибольшей степени — индометацин, фенилбутазон. В наименьшей — сулиндак.	Ослабление диуретического и натрийуретического действия, ухудшение состояния при сердечной недостаточности пациента	Избегать НПВС (кроме сулиндака) при сердечной недостаточности, строго контролировать состояние



являются антагонисты кальция. Кроме того, комбинация НПВС с диуретическими ЛС чревата снижением клубочковой фильтрации вплоть до развития почечной недостаточности. Особенно неблагоприятно в этом плане совместное применение индометацина и триамтерена. При одновременном применении НПВС и калийсберегающих диуретиков повышается риск развития гиперкалиемии.

### Литература

---

1. Белоусов Ю.Б., Мусеев В.С., Лепяхин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997; 530 с.
2. Насонов Е.Л. *Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине)*. М.: Анко, 2000; 143 с.
3. Насонов Е.Л. *Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения*. РМЖ, 2001; 9, 7—8; 265—70.
4. Насонов Е.Л. *Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия, 2003 (принята к печати)*.
5. Baigent C., Patrono C. *Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease*. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 12—20.
6. Roth S.H. *Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy*. *Arch. Intern. Med.*, №10, 1986; v.146, p.1075—1076.

## Наркотические анальгетики (опиоиды)

### Указатель описаний ЛС

#### Опиоиды:

Налоксон	847
Налтрексон	848

#### Производные фенантрена (морфинана) и близкие по структуре соединения:

Кодеин	
Морфин	835
Этилморфин	

#### Производные фенилпиперидина и N-пропилфенилпиперидина:

Тримеперидин	944
Фентанил	

#### Производные циклогексана:

Трамадол	938
----------	-----

#### Синтетические соединения:

Налбуфин	
Пентазоцин	886

#### Психотропные ЛС:

Амитриптилин	
Доксепин**	
Фенобарбитал	
Флувоксамин	
Флуоксетин	

**Наркотические анальгетики** — группа ЛС, обладающих выраженной противоболевой активностью и воздействием на эмоциональный компонент боли. Наркотические анальгетики назначаются при выраженной хронической боли при онкологических заболеваниях, при послеоперационных и посттравматических болях и в ряде случаев для лечения тяжелой хронической боли, не связанной с опухолевым процессом.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия наркотических анальгетиков связан с их взаимодействием с центральными и периферическими опиоидными рецепторами различных типов:  $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$ , которые имеют неодинаковую функциональную значимость.  $\mu$ -рецепторы опосредуют супраспинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания и физическую зависимость.  $\kappa$ -рецепторы отвечают за спинальную анальгезию, миоз и седативный эффект.  $\delta$ -рецепторы определяют развитие депрессии, задержку мочеиспускания, снижают моторику кишечника. Разные наркотические анальгетики связываются преимущественно с той или иной группой рецепторов, что и обуславливает особенности их фармакологического действия.

Взаимодействие с рецепторами периферических нервных окончаний вызывает угнетение проведения болевой чувствительности (антиноцицептивный эффект). Взаимодействие с центральными таламическими рецепторами, рецепторами ретикулярной формации угнетает восприятие боли ( $\mu$ -рецепторы), с лимбическими рецепторами — изменяет эмоциональное отношение к боли ( $\delta$ -рецепторы). Действие наркотических анальгетиков на кишечник и другие периферические органы обусловлено связыванием с опиоидными рецепторами, локализующимися в этих органах.

Связываясь с различными опиоидными рецепторами, в том числе, с рецепторами коры головного мозга, наркотические анальгетики могут вызывать развитие эйфории. При длительном применении все ЛС данной группы (кроме трамадола) вызывают

изменение свойств опиоидных рецепторов, что приводит к развитию толерантности и зависимости (наркомании).

Опиоидные анальгетики могут быть полными агонистами специфических опиоидных рецепторов (морфин, кодеин, тримеперидин, фентанил), смешанными, т.е. с противоположными эффектами на определенные подтипы рецепторов, так называемые агонисты-антагонисты (пентазоцин), или частичными  $\mu$ -агонистами.

Трамадол — синтетический слабый агонист  $\mu$ -рецепторов, имеет также иные механизмы действия. Это ЛС усиливает норадренергическую и серотонинергическую блокаду ноцицептивной трансмиссии. В отличие от других наркотических анальгетиков он вызывает аналгезию с минимальным седативным эффектом, незначительной депрессией дыхания и низкой частотой побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Трамадол — единственный наркотический анальгетик, который при длительном использовании в терапевтических дозах не вызывает привыкания и зависимости. Поэтому он включен в список “В”, тогда как все остальные ЛС данной группы относятся к списку “А”. Противоболевая активность наркотических анальгетиков изменяется следующим образом: трамадол < тримеперидин < морфин.

Трамадол обладает самой слабой противоболевой активностью в группе наркотических анальгетиков. По своей противоболевой активности он занимает промежуточное положение между НПВС и “традиционными” наркотическим анальгетиками.

ется до 20—30% из-за выраженного первичного метаболизма в кишечнике. Около 35% ЛС связывается с белками плазмы. Высокая липофильность морфина и наличие третичного азота в его молекуле обеспечивают легкую его проходимость через биологические барьеры.

Действие морфина развивается через 10—15 мин после подкожного введения и через 20—30 мин после перорального введения. Период полувыведения составляет около 2—3 часов. Действие однократной дозы продолжается 3—6 часов.

**Кодеин** хорошо всасывается в ЖКТ. В печени он превращается в морфин, что, вероятно, и обуславливает его анальгетический эффект. Примерно у 10% белого населения действие кодеина не сопровождается аналгезией, но могут возникать побочные реакции. ЛС имеет большой период полувыведения (4—5 ч) и высокую биодоступность при приеме внутрь.

Действие **тримеперидина** наступает через 10—20 мин и продолжается после однократной дозы в течение 3—4 ч. В целом это ЛС обычно лучше переносится, чем морфин, однако противоболевой эффект его несколько менее выражен.

**Трамадол** после приема внутрь быстро всасывается, биодоступность составляет примерно 68%. Максимум концентрации в крови достигается через два часа. Биотрансформация осуществляется в печени путем деметилирования и конъюгации с образованием различных метаболитов (один из них — активный). Экскретируется преимущественно почками (см. табл. 22.5).

---

## Фармакокинетика

---

**Морфин** быстро всасывается как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении. Однако биодоступность при применении морфина *per os* снижа-

---

## Место в терапии

---

**Основным показанием для применения ЛС данной группы являются сильные боли, не купирующиеся ненаркотическими анальгетиками: болевой синдром**

**Таблица 22.5** Некоторые фармакокинетические показатели наркотических анальгетиков

	Морфин	Тримеперидин	Трамадол
Биодоступность при пероральном приеме	20—30%		68%
Начало действия	20—30 мин, per os 10—15 мин, подкожно	10—20 мин	2 ч
T <sub>1/2</sub>	2—3 ч	2—3 ч	3—6 ч
Продолжительность действия	3—6 ч	3—4 ч	до 12 ч
Основной путь метаболизма	Печеночный, существует эффект “первого прохождения”		Печеночный
Основной путь элиминации	Почечный		Почечный

висцерального происхождения, различные заболевания с выраженным болевым синдромом (злокачественные новообразования и др.), подготовка к операции и в послеоперационном периоде, бессонница, связанная с сильными болями.

ЛС выбора является трамадол, который не вызывает привыкания при использовании в терапевтических дозах. Другие наркотические анальгетики назначаются при:

- непереносимости морфина или кодеина;
- неэффективности применения морфина или кодеина;
- у пожилых больных.

Для уменьшения вводимой дозы наркотических анальгетиков их рекомендуют назначать в сочетании с ненаркотическими анальгетиками, при этом чаще применяются парацетамол в дозе 300 — 500 мг, реже — ацетилсалициловая кислота в дозе 500 мг.

Возможность развития зависимости при применении наркотических анальгетиков обычно сдерживает их назначение пациентам, однако инкурабельным больным, прежде всего онкологическим, страдающим от тяжелой, изну-

рительной боли, в применении морфина и других наркотических анальгетиков из соображений гуманности отказываться не следует.

Иногда наркотическими анальгетиками пользуются в рентгенологической практике при исследовании желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря. Введение ЛС усиливает растяжение двенадцатиперстной кишки контрастным веществом, что способствует выявлению язвы и опухолей желудка. Вызываемое наркотическими анальгетиками сокращение мышц сфинктера Одди создает благоприятные условия для рентгенологического исследования желчного пузыря.

### Побочные эффекты

Побочные эффекты наркотических анальгетиков связаны с взаимодействием с “нецелевыми” опиоидными рецепторами, например, расположенными в жизненно важных центрах. Все наркотические анальгетики в той или иной степени оказывают снотворное действие, угнетают дыхание и кашлевой рефлекс, повышают тонус кишечника и мочевого пузы-

**Таблица 22.6 Побочные эффекты опиоидов**

Органы и системы	Побочные эффекты
Сердечно-сосудистая	Брадикардия из-за стимуляции ядер вагуса в продолговатом мозге. Вазодилатация и гипотензия при в/в введении морфина из-за выброса гистамина. Ортостатическая гипотензия из-за вазодилатации и угнетения барорефлексов
ЦНС	Зависимое от дозы угнетение сознания, седация, тошнота и рвота, подавление кашля, миоз, дыхательная депрессия и апноэ, реакции возбуждения в виде миоклонии (при высоких дозах в зависимости от функции почек)
Кожа	Потливость, высыпания, зуд из-за выброса гистамина.
ЖКТ	Агонисты $\mu$ - и $\delta$ -рецепторов, действуя местно и центрально, вызывают: рвоту, анорексию, снижение моторики желудка, повышения тонуса антрального отдела, нарушение эвакуации содержимого из желудка, печеночная колика вследствие спазма сфинктера Одди и билиарной гипертензии, замедленный пассаж пищи по кишечнику, повышение тонуса анального сфинктера, запор
Костно-мышечная	Миоклонус
Нейроэндокринная	Снижение содержания гонадотропина, АКТГ, $\beta$ -эндорфина, тестостерона и кортизола, повышение содержания пролактина. Выработка антидиуретического гормона стимулируется агонистами $\mu$ -рецепторов и тормозится агонистами $\kappa$ -рецепторов
Дыхательная	Депрессия дыхания. Астма из-за выработки гистамина
Мочевыделительная	Задержка мочи и затрудненное мочеиспускание. Повышение тонуса наружного сфинктера и снижение тонуса детрузора. Антидиуретический эффект

ря, могут вызывать диспепсические расстройства (тошноту, рвоту), нарушения со стороны ЦНС (галлюцинации) и другие побочные явления (табл. 22.6).

По выраженности анальгетического действия и побочным эффектам разные ЛС группы наркотических анальгетиков различаются между собой. Это связано с особенностями их химической структуры и физико-химическими свойствами и, соответственно, с взаимодействием с рецепторами, отвечающими за осуществление их фармакологических эффектов.

Передозировка наркотических анальгетиков у пациентов без наркотической зависимости ведет к нарастанию интенсивности указанных проявлений, а также к сухости во рту, беспокойству, возможно развитие галлюцинаций, делири-

озного психоза, внутричерепной гипертензии, мышечной ригидности, судорог. В наиболее тяжелых случаях развивается токсическая кома, при этом возможна остановка дыхания.

## Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к применению наркотических анальгетиков является беременность; ранний детский возраст (возможно чрезмерное торможение ЦНС); состояния, сопровождающиеся угнетением дыхания.

Не допускается одновременное применение с другими ЛС, действующими на ЦНС (антигистаминные, снотворные, седативные, анксиолитические и другие обезболивающие ЛС).

## Предостережения

При применении наркотических анальгетиков следует приостановить кормление грудью.

С осторожностью используется у пациентов, имеющих в анамнезе указания на пристрастие к опиоидам.

Во время терапии не рекомендуется употреблять алкоголь и выполнять работу, требующую высокой скорости психических и физических реакций.

Морфин не применяется у лиц с выраженной бронхиальной обструкцией.

С осторожностью наркотические анальгетики применяются у лиц с нарушенной функцией печени или почек, т.к. у них может происходить излишнее накопление ЛС или их метаболитов.

## Взаимодействия

Нельзя одновременно применять с другими ЛС, угнетающими ЦНС (антигистаминные, снотворные, седативные, анксиолитические и другие обезболивающие препараты), алкоголем из-за высокой ве-

роятности развития токсических эффектов на ЦНС.

Между наркотическими анальгетиками и ингибиторами МАО возможно два типа взаимодействий. При первом типе возникает артериальная гипотония (реже — гипертония), возбуждение, потливость, мышечная ригидность, гиперрефлексия, затем может развиваться гипертермия и кома с летальным исходом. Второй тип взаимодействия — усиление эффекта наркотических анальгетиков (фентанила, морфина и кодеина).

## Литература

1. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезбоживание. М.: Медицина, 1997; 280 с.
2. Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г. Биохимическая фармакология опиоидных рецепторов. *Нейрохимия*, № 4, 2000; т. 17, с. 259—266.
3. Bovill J.G. Pharmacokinetics of opiod agonists and antagonists. *Bailliere's clin. Anaesthesiol.* № 3, 1991; v 5, p. 593—613.
4. Buck M.L., Blummer J.L. Opioids and other analgesics. Adverse effects in the intensive care unit. *Critical care clin.* № 3, 1991; v. 7, p. 615—637.

## Местные анестетики

---

### Указатель описаний ЛС

---

**Аминоамиды:**

Бупивакаин  
Лидокаин  
Мепивакаин  
Прокаин

**Другие ЛС:**

Бензокаин

К группе местных анестетиков относятся ЛС, которые воздействуют на нервные окончания, угнетая их болевую чувствительность. По химической природе они делятся на:

**Аминоэфир:**

- прокаин.

**Аминоамиды:**

- бензокаин;
- бупивакаин;
- лидокаин;
- мепивакаин и др.

---

### Механизм действия

---

Местные анестетики угнетают образование электрических импульсов и их проведение по мембране аксона, вызывая обратимый блок натриевых каналов чувствительных нервных окончаний, что приводит к увеличению их порога возбуждения и уменьшению величины потенциала действия. Местные анестетики понижают или полностью подавляют возбудимость чувствительных нервных окончаний в слизистых оболочках при их поверхностном нанесении (свечи, спреи, растворы, гели) или подслизистом инъекционном введении. Блокада проведения импульса по нерву вызывает изменения его чувствительности в следующей последовательности: исключение болевой, температурной, поверхностной и глубокой чувствительности, а затем и моторной активности.

При системном введении некоторые местные анестетики (лидокаин, тримекаин) оказывают антиаритмическое действие, обусловленное блокадой натриевых каналов проводящей системы сердца.

---

### Фармакокинетика

---

Местные анестетики являются слабыми основаниями. Для клинического применения они обычно выпускаются в виде солей, поскольку это улучшает

растворимость и повышает стабильность растворов. В средах организма они существуют либо в виде неионизированного основания, либо в виде катионов. Проникновение в клетку зависит от количества неионизированного ЛС, в то время как действующим веществом является ионизированная форма. В условиях воспаления число внеклеточных ионизированных форм молекул местных анестетиков увеличивается, что приводит к их более медленной диффузии в клетки. Поэтому в воспаленных тканях эффект местных анестетиков развивается медленнее или же отмечается более слабый эффект, чем в невоспаленных тканях.

В гастроэнтерологии обычно используют формы для получения поверхностной анестезии. При этом как начало, так и окончание анестезии определяется способностью ЛС к диффузии. Эффект также находится в прямой связи с растворимостью в жирах, если при этом гидрофильность препарата достаточна, чтобы диффундировать в место действия. Прокаин сильно водорастворим, поэтому практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек и непригоден для поверхностной анестезии. Бензокаин плохо растворим в воде, поэтому его применяют только местно. Лидокаин более водорастворим и может применяться для поверхностного обезболивания слизистых, например при проведении ЭГДС.

Аппликация местного анестетика в области с богатым кровоснабжением приводит к более быстрой его абсорбции и развитию системных эффектов.

В ряде случаев местные анестетики вводят инъекционно в область нервных волокон, проведение по которым необходимо заблокировать. Вазоконстрикторы, например адреналин, пролонгируют действие анестетиков за счет замедления их всасывания. Это особенно выражено для ЛС среднего и короткого действия, например прокаина, лидокаина и мепивакаина.

В печени и в плазме крови местные анестетики окисляются. Их метаболиты выводятся с мочой. Снижение pH мочи вызывает ионизацию третичных оснований до форм, более растворимых в воде. Последние легче выводятся с мочой, так как их реабсорбция снижена.

Эфирные местные анестетики очень быстро гидролизуются в крови бутирилхолинэстеразой (псевдохолинэстеразой). Поэтому их период полувыведения в плазме обычно очень короткий, в частности, для прокаина — менее 1 минуты (табл. 22.7).

Амидные связи местных анестетиков гидролизуются микросомальными ферментами печени. В результате этого токсические эффекты амидных местных анестетиков чаще наблюдаются у больных с нарушениями функции печени.

**Таблица 22. 7 Фармакокинетические показатели некоторых местных анестетиков**

	Лидокаин	Мепивакаин	Прокаин
Всасывание со слизистых оболочек	Да	Да	Нет
Биодоступность со слизистых оболочек	70%	70—80%	—
Время достижения максимальной концентрации при аппликации на слизистые оболочки, мин	10—15	3—5	—
$T_{1/2}$	60—90 мин	До 3 ч взрослые, До 9 ч новорожденные	< 1 мин
Связь с белками плазмы	50—80%	75%	<10%



Скорость метаболизма разных ЛС весьма вариабельна: лидокаин отличается самым коротким, а бупивакаин самым длительным периодом полувыведения.

Метаболиты местных анестетиков преимущественно выводятся почками: не более 5—10% в неизмененном виде, остальное — в виде метаболитов.

---

## Место в терапии

---

Местные анестетики ограниченно используются в гастроэнтерологии. Они применяются для местного обезболивания. Аппликационный путь введения местных анестетиков применяется при заболеваниях пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, сопровождающихся болевым синдромом. В частности, для лечения обострения язвенной болезни используются комбинации местных анестетиков и антацидов, например, гидроксид алюминия+бензокаин и др. При заболеваниях прямой кишки (трещины, зуд, геморрой) назначают свечи, содержащие бензокаин.

При проведении диагностических процедур (гастроскопия, ректоскопия и т.д.) и проведении малых хирургических вмешательств (например, при биопсии) используется как аппликационное, так и инфильтрационное введение местных анестетиков.

Выбор местного анестетика основывается на необходимой длительности анестезии. Прокаин действует коротко; лидокаин, мепивакаин имеет среднюю продолжительность действия; бупивакаин действует долго.

---

## Побочные эффекты

---

При местном применении ЛС этой группы обычно хорошо переносятся.

Практически все побочные эффекты ЛС связаны с их системной абсорбцией из места введения в кровь. Если их уровень в крови значительно увеличивает-ся, то развиваются побочные эффекты, связанные с влиянием на органы и системы организма.

## ЦНС

Хорошо васаывающиеся местные анестетики вызывают развитие сонливости, головокружения, зрительных и слуховых нарушений и двигательного беспокойства.

При избыточном поступлении местных анестетиков в кровь возможно развитие судорог. Их можно лечить малыми дозами короткодействующих барбитуратов, например тиопенталом в дозе 1—2 мг/кг или диазепамом — 0,1 мг/кг внутривенно. Двигательный компонент судорог можно подавить короткодействующим миорелаксантом, в частности, сукцинилхолином (0,5—1 мг/кг внутривенно).

## Периферическая нервная система (нейротоксичность).

При аппликации слишком больших доз все местные анестетики могут оказывать токсическое действие на ткань нерва.

## Сердечно-сосудистая система

Действие местных анестетиков на сердечно-сосудистую систему частично связано с прямым эффектом на мембраны гладких мышц и миокарда и косвенным эффектом на вегетативные нервные волокна. Местные анестетики блокируют натриевые каналы в миокарде и этим подавляют пейсмекерную активность, возбудимость и проводимость. Все хорошо всасывающиеся ЛС уменьшают силу сердечных сокращений и вызывают расширение артерий, что приводит к гипотензии.

Бупивакаин более кардиотоксичен, чем другие местные анестетики.

### Аллергические реакции

Эфирные местные анестетики метаболизируются до производных аминобензойной кислоты. Эти продукты вызывают аллергические реакции у некоторых больных. Все эфирные местные анестетики обладают перекрестной аллергической активностью.

Амиды не метаболизируются до аминобензойной кислоты, и аллергические реакции на ЛС этой группы крайне редки.

### Противопоказания

Абсолютным противопоказанием к применению местных анестетиков является гиперчувствительность.

Лидокаин и тримекаин не применяются при тяжелых нарушениях сердечного ритма. Амиды не применяются у больных с печеночной недостаточностью.

### Предостережения

С осторожностью следует применять местные анестетики во время беременности, при кормлении грудью.

**Бензокаин не применяют у детей до 1 года, бупивакин, диклонин — до 12 лет.**

### Взаимодействия

Эффекты взаимодействия наблюдаются только при инъекционном применении местных анестетиков. Ингибиторы ферментов, метаболизирующих анестетики, такие как эритромицин, верапамил, противогрибковые ЛС, ингибиторы протеаз, могут удлинять  $T_{1/2}$  ЛС и усиливать их действие. Многие другие ЛС способны изменять эффект местных анестетиков (табл. 22.8).

**Таблица 22.8 Эффект местных анестетиков при взаимодействии с другими препаратами**

Усиливается	Ослабляется
■ Адреналин	■ Гистамин
■ Бикарбонат натрия	■ Атропин
■ Гиалуронидаза	■ Барбитураты
■ Наркотики	■ Серотонин
■ Магний	■ Глюкоза

- Вазоконстрикторы замедляют абсорбцию местных анестетиков
- $\beta$ -блокаторы повышают вероятность развития гипотонии
- Циметидин повышает концентрацию лидокаина в крови
- Барбитураты ускоряют печеночную биотрансформацию амидов
- Местные анестетики сами способны усиливать эффекты многих других ЛС (табл. 22.9)

**Таблица 22.9 Влияние местных анестетиков на эффекты других ЛС**

ЛС 1	ЛС 2	Результат взаимодействия
Местные анестетики	α-адреноблокаторы β-адреноблокаторы Гидралазин Метилдопа Ингибиторы АПФ Нейролептики Нитраты Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия
	Антидепрессанты трициклические	Повышение риска аритмии и гипотензии
	Алкоголь Анксиолитики и снотворные	Усиление седативного действия
	Ванкомицин	Реакция гиперчувствительности при совместной инфузии с ванкомицином
Бупивакаин	Пропранолол	Усиление гипотензивного действия Повышение риска токсичности бупивакаина
	Антиаритмические	Усиление кардиодепрессивного действия

**Литература:**

1. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Страшнов В.И. Адренергическая аналгезия. СПб.: АНТ-М, 1994; 215 с.
2. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Наука, 1989; 360 с.
3. Морган-мл. Дж. Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. СПб: Бином, 2000; 396 с.

# Глава 23. Спазмолитики

## Указатель описаний ЛС

### Миотропные спазмолитики

#### Блокаторы кальциевых каналов:

Нифедипин	
Отилония бромид	872
Пинаверия бромид	889

#### Блокаторы натриевых каналов:

Дюспаталин	770
Мебеверин	816

#### Ингибиторы фосфодиэстразы:

Аминофиллин	
Бенциклан	738
Дротаверин	767
Папаверин	875
Спазмол	928

#### Нитраты:

Изосорбид динитрат	
Нитроглицерин	

#### Другие ЛС:

Бендазол	
Ганглефен	
Дипрофен	
Феникаберан	

### М-холиноблокаторы

#### Синтетические периферические:

Гиосцина бутилбромид	757
Метотиция йодид	830
Прифиния бромид	
Фуброгония йодид	
Хлорозил	

#### Синтетические центральные:

Адифенин	
Апрофен	
Арпренал	
Циклозил	

#### Природные:

Атропин	728
Гиосциамин	
Красавки препараты	
Платифиллин	892
Скополамин	

Спазмолитические ЛС служат основным средством для купирования висцеральной абдоминальной боли. Расслабление ГМК сопровождается снижением тонуса стенки полого органа и внутрипросветного давления. Спазмолитики не только купируют боль, но также способствуют восстановлению пассажа содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа. Назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности и не затрудняет диагностику острой хирургической патологии.

Спазмолитический эффект основан на вмешательстве в механизмы сокращения ГМК.

Состояние сократительного аппарата ГМК находится в прямой зависимости от концентрации ионов кальция в цитоплазме. Ионы кальция, взаимодействуя с цитоплазматическим кальций-связывающим белком кальмодулином, активируют киназу легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекулы аденозинтрифосфорной кислоты, связанной с волокнами двигательного белка миозина. Благодаря этому миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком — актином. Между актином и миозином устанавливаются “молекулярные” мостики, благодаря которым актин и миозин “сдвигаются” по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки.

Молекулы цАМФ и цГМФ снижают содержание ионов кальция в цитоплазме и, тем самым, способствуют понижению сократительной активности клетки.

цАМФ и цГМФ образуются из неактивных монофосфатов (АМФ и ГМФ). Фермент **ФДЭ IV** типа, содержащаяся преимущественно в ГМК ЖКТ, катализирует обратное превращение цАМФ и цГМФ соответственно в АМФ и ГМФ.

Нервная регуляция сокращения ГМК сложна. К нейромедиаторам, вызывающим расслабление ГМК, относятся ВИП, NO и норадреналин. ВИП стимулирует в клетке продукцию цАМФ, NO —

продукцию цГМФ. Норадреналин стимулирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы, которые функционально связаны с депо  $\text{Ca}^{2+}$ , находящимся на клеточной мембране и пополняющимся из внеклеточной среды. Стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецепторов приводит к мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из депо во внутриклеточное простран-

ство и одновременно к открытию  $\text{K}^+$ -каналов. Отток  $\text{K}^+$  из клетки сопровождается гиперполяризацией и снижением тонуса. **К нейромедиаторам, вызывающим сокращение ГМК**, относятся ацетилхолин (взаимодействующий с  $\text{M}_3$ -холинорецепторами) и тахикинины (субстанции П и К).

## Нейротропные спазмолитики (М-холиноблокаторы)

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Нейротропные спазмолитики — ЛС, обладающие **антихолинергическими свойствами**. Они конкурентно блокируют М-холинорецепторы ГМК и существенно снижают тонус и фазические сокращения ГМК полых органов (тонус миометрия повышается). В токсических дозах М-холинолитики блокируют также Н-холинорецепторы в вегетативных ганглиях и скелетной мускулатуре. Классическим представителем М-холиноблокаторов является атропин. Активность платифиллина в 5—10 раз ниже, чем атропина. Однако в соответствующих дозах платифиллин не уступает по силе терапевтическим дозам последнего. Платифиллин обладает также прямым миотропным спазмолитическим (папавериноподобным) эффектом. Метацин, благодаря выраженному периферическому М-холинолитическому действию, сильнее атропина расслабляет ГМК желудочно-кишечного тракта. Гиосцина бутилбромид обладает свойствами  $M_1$ ,  $M_3$ -холиноблокатора частично избирательного действия. В отличие от атропина скополамин в терапевтических дозах действует и на центральные М-холинорецепторы. Небольшое Н-холинолитическое (ганглиоблокирующее) действие могут оказывать платифиллин, адифенин, апрофен, арпенал, фубромеган.

### Фармакокинетика

Атропин и платифиллин быстро и полностью всасываются. После перорального при-

ема атропина максимальный эффект появляется через 30 мин, после в/в введения — через 2—4 мин. В крови он на 18% связывается с белками плазмы. Гиосцина бутилбромид плохо всасывается из ЖКТ и мало связывается с белками. В наибольшей концентрации он накапливается в ЖКТ, желчном пузыре и протоках, печени и почках. Прифиния бромид абсорбируется медленно, быстро выводится с желчью и мочой. Природные М-холиноблокаторы и синтетические М-холиноблокаторы центрального действия хорошо проникают через ГЭБ и накапливаются в ЦНС, М-холиноблокаторы периферического действия — плохо. Платифиллин подвергается гидролизу с образованием платинецина и платинециновой кислоты. Препараты экскретируются в активной форме и в виде метаболитов с мочой и с желчью. Атропин выводится почками на 50% (в неизмененном виде).

### Место в терапии

М-холинолитические ЛС обладают достаточно сильным спазмолитическим эффектом. Сочетание с антисекреторным действием определяет основную сферу применения М-холинолитиков — острые воспалительные заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Важно отметить, что степень релаксации находится в прямой зависимости от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы.

Показания: желчная или кишечная колики, панкреатит, пилороспазм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рентгенологическое исследование ЖКТ.

---

## Побочные эффекты

---

При приеме нейротропных спазмолитиков (М-холинолитиков) нередко наблюдаются разнообразные побочные явления, что обусловлено неспецифичностью холиноблокирующего действия и неодинаковой индивидуальной переносимостью. К ним относятся сухость во рту, снижение потоотделения, мидриаз и паралич аккомодации, нарушение сна, амнезия, гипертермия, покраснение кожи, фотофобия, жажда, повышение внутриглазного давления, тахикардия, атония кишечника, задержка мочи. Платифиллин оказывает меньшее нежелательное влияние на секрецию желез и функцию сердечно-сосудистой системы, чем атропин. Побочные действия платифиллина, помимо присущих атропину, могут включать развитие судорог, одышки, снижение АД (препарат вызывает возбуждение клеток спинного мозга и дыхательного центра, угнетение сосудодвигательного центра). Скопаламин дополнительно к периферическим нежелательным эффектам может воздействовать на ЦНС, вызывая нарушение памяти, сна, усталость, иногда эйфорию. Длительное назначение внутрь атропиноподобных ЛС даже в небольших дозах пациентам

с нарушением барьерной функции кишечника и печени может способствовать хроническому нарушению зрения.

---

## Противопоказания и предостережения

---

Глаукома, тахикардия, печеночная и почечная недостаточность, паралитический илеус, токсический мегаколон, язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, наличие трудноотделяемой вязкой мокроты, гипертрофия предстательной железы, беременность, психозы, миастения, работа с движущимися механизмами, вождение автомашин.

---

## Взаимодействия

---

М-холиноблокаторы ослабляют действие М-холиномиметиков и антихолинэстеразных ЛС, усиливают действие трициклических антидепрессантов, барбитуратов, ганглиоблокаторов, антигистаминных ЛС. Имеется опасность нарушений сердечного ритма и проводимости при одновременном приеме клонидина, ингибиторов МАО. Адреномиметики и нитраты потенцируют повышение внутриглазного давления.

## Миотропные спазмолитики

**Миотропные спазмолитики** — большая группа ЛС с различным механизмом действия, которые характеризуются прямым влиянием на ГМК. К сожалению, к настоящему времени не проведено достаточное число исследований, в которых бы проводилась сравнительная оценка

эффективности различных ЛС с позиций медицины, основанной на доказательствах.

Благодаря избирательности фармакологического воздействия у миотропных спазмолитиков отсутствуют нежелательные системные эффекты, присущие холиноблокаторам.

## Блокаторы натриевых каналов

### Механизм действия

Известно, что ГМК ЖКТ имеют  $\alpha_1$ -адренорецепторы, функционально связанные с  $\text{Na}^+$ -каналами, внутриклеточным депо  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{K}^+$ -каналами. Блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов делают невозможным пополнение депо внеклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ . При активации  $\alpha_1$ -адренорецепторов депо  $\text{Ca}^{2+}$  опустошается, но быстро заполниться снова не может. Соответственно, выход  $\text{K}^+$  из клетки кратковременен, и постоянного расслабления ГМК не происходит.

Мебеверин (производное вератровой кислоты) снижает проницаемость мембраны ГМК для внеклеточного  $\text{Na}^+$  и, как следствие, подавляет входение ионов кальция в клетку через “медленные” кальциевые каналы. Кроме того, он ингибирует ФДЭ.

### Фармакокинетика

После приема внутрь мебеверин подвергается пресистемному метаболизму и не обнаруживается в плазме. Экскретируется с мочой и в небольшой степени

с желчью в виде продуктов гидролиза. Выводится из организма в течение 24 ч.

### Место в терапии

Показаниями к применению служат СРК (боли и чувство неполного опорожнения прямой кишки), функциональные нарушения со стороны желчевыводящих путей, лечение вторичных спазмов, обусловленных органическим заболеванием ЖКТ.

### Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями служат гиперчувствительность, порфирия, беременность. Ограничение к применению — управление машинами и механизмами.

### Побочные эффекты

Головокружение, головная боль, снижение концентрации внимания, диарея, запор, кожная сыпь. При назначении блокаторов  $\text{Na}^+$ -каналов, как правило, не наблюдается развития гипотонии ЖКТ.



## Блокаторы кальциевых каналов

Эффективность блокаторов кальциевых каналов, традиционно применяемых в кардиологической практике, в лечении спастических абдоминальных болей достаточно низкая. Показано, что нифедипин оказывает заметный спазмолитический эффект лишь в дозе 0,02 г. Однако при этом высока вероятность развития артериальной гипотонии. Верапамил оказался неэффективным в лечении моторных расстройств ЖКТ.

Применение пинаверия бромидом и отилония бромидом безопасно (отсутствуют нежелательные системные явления со стороны сердечно-сосудистой системы) и эффективно. Антиспастический эффект этих ЛС менее мощный и быстрый, чем у М-холиноблокаторов.

---

### Механизм действия и фармакологические эффекты

---

ЛС этой группы действуют местно на протяжении всего кишечника с преимущественным воздействием на нижние его отделы, селективно **блокируют кальциевые каналы внешней мембраны ГМК ЖКТ** для  $\text{Ca}^{2+}$ , что уменьшает поступление  $\text{Ca}^{2+}$  из интра- и экстрацеллюлярного пространства. Это сопровождается снижением перистальтики выходного отдела желудка и толстой кишки, снижением антиперистальтики желудка и уменьшением рефлюкса, а также релаксацией привратника.

---

### Фармакокинетика

---

Только 10% дозы пинаверия бромидом и около 5% дозы отилония бромидом абсорбируется в кишечнике. Максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. В значительной степени связываются с белками плазмы. Выводятся в основном с желчью, незначительная часть — с мочой. Экскреция отилония бромидом длительная.

---

### Место в терапии

---

Показаниями служат СРК (боли и чувство неполного опорожнения прямой кишки), функциональные нарушения со стороны желчевыводящих путей, лечение вторичных спазмов, обусловленных органическим заболеванием ЖКТ. Также используются для премедикации при проведении эндоскопических исследований (ЭГДС, колоноскопии и ректоскопии).

---

### Побочные эффекты

---

Возможны запоры, тошнота.

---

### Противопоказания и предостережения

---

Противопоказанием является гиперчувствительность. С осторожностью назначают при глаукоме. Ограничение к применению — беременность, кормление грудью.

## Донаторы оксида азота (нитраты)

### Механизм действия

Молекулы нитратов — нитроглицерина, изосорбида динитрата — взаимодействуя с SH-группами специфических рецепторов образуют нитрозотиолы, при денитрации которых под действием цитохрома P450 образуется оксид азота (NO). Последний активирует гуанилатциклазу, стимулирующую образование **цГМФ** из ГТФ в клетке. ЦГМФ обуславливает расслабление ГМК.

Нитраты вызывают расслабление гладких мышц желчных путей, пищевода, эзофагального сфинктера и сфинктера Одди, мочеочника, матки, бронхов. Данные ЛС снижают периферическое венозное и артериальное сопротивление, вызывая снижение потребности сердца в кислороде и уменьшая работу сердца. Расширение коронарных сосудов приводит к улучшению кровотока в зоне ишемии и купированию приступов стенокардии.

Регулярный прием нитратов, особенно длительно действующих, может привести к развитию толерантности к ним.

### Фармакокинетика

Нитроглицерин быстро и достаточно полно абсорбируется со слизистых оболочек полости рта и ЖКТ. При сублингвальном приеме быстро всасывается и поступает в системный кровоток, где за короткое время создает концентрации, достаточные для оказания терапевтических эффектов. Однако из-за высокой активности ферментов печени концентрация нитроглицерина быстро снижается, что сильно ограничивает продолжительность его действия. Пролонгированные лекарственные формы нитро-

глицерина для приема внутрь имеют более длительное действие благодаря регулируемому высвобождению ЛС из лекарственной формы. Он диффундирует в ГМК, где трансформируется в NO, который имеет очень короткий период полужизни — всего 3—5 с. Промежуточными метаболитами являются ди- и моноглицерины, проявляющие фармакологическую активность, конечным — глицерин. Метаболиты экскретируются в основном почками. Часть метаболитов выделяется легкими с выдыхаемым воздухом.

Действие изосорбида динитрата при приеме внутрь развивается приблизительно через 30 минут, при сублингвальном приеме — через 2—5 мин. Длительность действия — до 4—6 ч в обычных таблетках и до 12 ч в пролонгированных лекарственных формах. Биодоступность изосорбида динитрата при сублингвальном приеме равна 31—59%, при приеме внутрь — 20—25%. После абсорбции из ЖКТ изосорбида динитрат подвергается интенсивной биотрансформации при первом прохождении через печень. Его основными активными метаболитами являются изосорбида-5-мононитрат и изосорбида-2-мононитрат. В ГМК образуется NO.  $T_{1/2}$  составляет для изосорбида-5-мононитрата 5 ч, для изосорбида-2-мононитрата — 2,5 ч. Метаболиты экскретируются в основном с мочой.

### Место в терапии

Купирование острых приступов боли, связанных с дисфункцией сфинктера Одди. Диффузная и гипертоническая дискинезия пищевода. Профилактика развития панкреатита как осложнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

## Побочные эффекты

Головная боль, головокружение, ощущение распирания головы, сердцебиение, гипотония, коллапс, ортостатическая гипотензия, метгемоглобинемия, парадоксальные эффекты (ишемия миокарда).

## Противопоказания и предостережения

Гиперчувствительность, гипотония,

коллапс, кровоизлияние в мозг, ишемия головного мозга, повышение внутричерепного давления, токсический отек легких, выраженный аортальный стеноз, закрытоугольная форма глаукомы.

## Взаимодействия

Усиливают гипотензивный эффект вазодилататоров, антиадренергических ЛС, ингибиторов МАО, этанола, хинидина, новокаинамида.

## Ингибиторы фосфодиэстеразы

Представляют собой производные изохинолина.

### Механизм действия

Дротаверин и папаверин являются **ингибиторами ФДЭ IV типа и антагонистами кальмодулина**. Дротаверин отличается высокой избирательностью действия (в отношении IV типа изофермента ФДЭ). Селективность действия на ГМК ЖКТ в 5 раз выше, чем у папаверина. Показано, что дротаверин уменьшает вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и предотвращает тромбообразование.

Папаверин имеет меньшую избирательность действия в отношении ФДЭ IV типа.

Бенциклан обладает свойствами **неселективного ингибитора ФДЭ** и оказывает не только спазмолитический, но и выраженный сосудорасширяющий эффект.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь дротаверина биодоступность близка к 100%. Период полуаб-

сорбции — 12 мин. Легко проходит гистогематические барьеры. Не проникает в ЦНС. Обладает быстрым и выраженным спазмолитическим действием. Экскретируется почками.

Папаверин быстро и полно всасывается при любом способе введения. В плазме крови связывается с белками. Легко проходит гистогематические барьеры. В печени подвергается биотрансформации,  $T_{1/2}$  — 0,5—2 ч. Экскретируется почками (в основном, в виде метаболитов). Эффективность снижается при курении.

Бенциклан при приеме внутрь быстро и почти полностью адсорбируется. Интенсивно биотрансформируется. Стах после однократного приема достигается в течение 3 ч,  $T_{1/2}$  — 6 ч. 97% экскретируется с мочой в виде неактивных метаболитов.

### Место в терапии

Показаниями к назначению дротаверина и папаверина служат спазмы кардии и привратника, язвенная болезнь желудка

и двенадцатиперстной кишки, желчная и кишечная колики, функциональные расстройства со стороны ЖКТ. ЛС эффективны при длительном применении с целью обеспечения стабильного спазмолитического эффекта. Бенциклан применяется при нарушениях моторики ЖКТ на фоне органических и функциональных расстройств, тенезмах.

### Побочные эффекты

При приеме дротаверина возможно чувство жара, головокружения, аритмии, гипотензия, потливость. Передозировка угрожает развитием атриовентрикулярной блокады, остановки дыхания.

Папаверин может вызывать атриовентрикулярную блокаду, желудочковую экстрасистолию, артериальную гипотензию, запоры, сонливость, нарушение функции печени, эозинофилию, двоение в глазах.

Побочные эффекты бенциклана — сухость во рту, тахикардия, тремор.

### Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями для назначения дротаверина служат гиперчувствительность, глаукома. Ограничения к применению: аденома предстательной железы, выраженный атеросклероз коронарных артерий.

Противопоказания для папаверина — гиперчувствительность, атриовентрикулярная блокада, глаукома, нарушение функции печени, пожилой возраст, детский возраст (до 6 месяцев), риск гипертермии.

Противопоказания для применения бенциклана — гиперчувствительность, пароксизмальная тахикардия.

### Взаимодействия

Дротаверин усиливает, особенно при в/в введении, эффект других спазмолитиков, особенно М-холиноблокаторов, усугубляет гипотензивный эффект трициклических антидепрессантов, хинидина, новокаинамида, снижает спазмогенную активность морфина, противопаркинсонические эффекты леводопы. Фенобарбитал усиливает спазмолитическое действие дротаверина.

Папаверин ослабляет эффект допегита.

Бенциклан усиливает эффект седативных ЛС и средств для наркоза. Применение совместно с симпатомиметиками повышает вероятность развития тахиаритмии.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: Издательский дом “М-Вести”, 2001.
2. *Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине*. Под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
3. *Клиническая фармакология*. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 1991; 444 с.
4. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета* Под ред. М. Вудли, А. Уэлан. Пер. с англ. М.: Практика, 1995.
5. Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine* — 14<sup>th</sup> ed. Copyright © 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc., USA.
6. Herfindal E.T., Gourley D.R., ed. *Textbook for therapeutics: drug and disease management* — 6th ed. Copyright © 1996 Williams & Wilkins, Baltimore, USA.

## Глава 24. Средства с иммунодепрессивным действием

### *Инфликсимаб*

Применение иммунодепрессантов в гастроэнтерологической практике сопряжено со значительными трудностями, так как ЛС данного ряда вызывают многочисленные гастроинтестинальные осложнения. Вместе с тем необходимость в использовании иммунодепрессантов нередко возникает при ведении больных с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Крона, преимущественно в тех ситуациях, когда применение других ЛС, в частности, глюкокортикостероидов, в средних и высоких дозах проблематично.

---

#### **Механизм действия и фармакологические эффекты**

---

Инфликсимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из участков мышиных (вариабельный участок Fab-фрагмента) и человеческих (стабильный участок Fab-фрагмента и Fc-фрагмент) антител.

Инфликсимаб обладает высоким сродством к ФНО- $\alpha$ , который представляет собой цитокин с широким спектром биологического действия. Являясь посредником воспалительного ответа, ФНО- $\alpha$  участвует в процессах модуляции иммунной системы. ФНО- $\alpha$  — один из первых медиаторов воспалительного каскада, необходимый для первого этапа, на котором антиген-презентирующие клетки представляют неизвестный антиген макрофагам и Т-клеткам и запускают каскад иммунного ответа. Собственно ФНО- $\alpha$  играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Инфликсимаб соединяется с ФНО- $\alpha$  посредством своего вариабельного (мышьного) участка Fab-фрагмента, снижая биологическую активность последнего и, таким образом, реализуя свое иммунодепрессивное действие.

---

#### **Фармакокинетика**

---

Не изучена.

---

#### **Место в терапии**

---

Инфликсимаб используют в терапии **болезни Крона, в активной форме заболевания, при тяжелом течении (в т.ч. с образованием свищей)** у пациентов 18 лет и старше, не поддающейся стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или и другие иммунодепрессанты.

Терапевтическое действие инфликсимаба было подтверждено в нескольких контролируемых исследованиях.

Первое слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование инфликсимаба включало 108 пациентов с болезнью Крона в стадии умеренно выраженного и тяжелого обострения. Большинство пациентов были рефрактерны к другой терапии. На первом этапе все пациенты получили либо инфузию инфликсимаба 5, 10 или 20 мг/кг массы тела, либо плацебо. Результаты были более чем впечатляющими. В конце 4 недели общий ответ на препарат был 64% в сравнении с 17% при плацебо, а частота наступления ремиссии составила 33% (при плацебо лишь 4%). Доза

5 мг была достоверно более эффективной. Частота наступления ремиссии при дозе 5 мг составила 48%, а эффективность ЛС — 81%, эти данные не отличались достоверно от эффекта приема 10 и 20 мг. Таким образом, можно предположить наличие дозозависимого эффекта, однако необходимо большее количество обследуемых, для того, чтобы сделать окончательный вывод. Тем не менее на основании исследований очевидно, что доза 5 мг является не только разрешающей, но и наиболее эффективной дозой. В связи с этим стандартной используемой на сегодняшний момент дозой является 5 мг.

При лечении болезни Крона с образованием свищей инфликсимаб вводят в разовой дозе 5 мг/кг, повторное введение производят через 2 недели и 6 недель после первого введения.

При необходимости проведения повторного курса лечения в случае рецидива заболевания инфликсимаб может быть снова назначен в течение 14 недель после введения последней дозы.

Другим контролируемым исследованием инфликсимаба было изучение эффекта при лечении фистул при болезни Крона. 94 пациента с 1 или несколькими дренируемыми энтерокожными фистулами, резистентными к использованию других ЛС, получили 3 инъекции инфликсимаба в дозе 5 или 10 мг на кг массы тела или плацебо на 2 и 6 неделе. У 62% пациентов, получивших препарат, закрылась по меньшей мере половина фистул, у 46% закрылись все фистулы. Эффект плацебо составлял только 26% и 13% соответственно. Доза 5 мг оказалась наиболее эффективной: частота закрытия более половины фистул составила 68%, а частота закрытия всех фистул — 55%. Средняя продолжительность закрытия фистул была от 2 до 3 месяцев.

## Побочные эффекты

При клинических исследованиях инфликсимаба нежелательные явления отмечались у 57% больных, получавших ЛС, и у 36% больных, получавших плацебо.

- **Наиболее частыми** причинами для прекращения лечения были одышка, сыпь, головная боль.
- **Со стороны иммунной системы:** часто — вирусная инфекция (грипп, герпес), лихорадка; редко — абсцессы, целлюлиты, сепсис, бактериальная и грибковая инфекции, образование аутоантител, волчаночный синдром.
- **Со стороны системы кроветворения:** редко — анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- **Со стороны ЦНС:** часто — головная боль, головокружение; редко — депрессия, психоз, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость.
- **Со стороны органа зрения:** редко — конъюнктивит, кератоконъюнктивит, эндофтальмит.
- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто — приливы; редко — экхимоз/гематома, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, обморок, петехии, тромбоз, тромбоз, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия.
- **Со стороны дыхательной системы:** часто — инфекции верхних отделов дыхательных путей, бронхиты, пневмонии, одышка; редко — синуситы, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, аллергические проявления, отек легких.
- **Со стороны пищеварительной системы:** часто — тошнота, диарея, боли в животе, диспепсия; редко — запор, желудочно-пищеводный рефлюкс,

хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит.

- **Дерматологические реакции:** часто — кожная сыпь, зуд, уртикарии, потливость, сухость кожи; редко — грибковый дерматит (онихомикоз, экзема), себорея, рожа, бородавки, фурункулез, периорбитальный отек, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи, алопеция, буллезная сыпь.
- **Со стороны костно-мышечной системы:** редко — миалгия, артралгия.
- **Со стороны мочевыделительной системы:** редко — инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит.
- **Со стороны половой системы:** редко — вагинит.
- **Прочие:** часто — чувство усталости, боль в груди; редко — отеки, приливы, инфузионный синдром, боли.
- **Местные реакции:** редко — реакция в месте инъекции.

При введении инфликсимаба возможно развитие острых **аллергических реакций** и аллергических реакций замедленного типа. Время их возникновения различно. Острые аллергические реакции могут развиваться в течение 2 ч после введения, обычно наступают после первого или второго введения ЛС и могут быть связаны со скоростью введения. При их появлении во время инфузии скорость введения ЛС следует уменьшить вплоть до полной остановки; инфузию возобновляют с меньшей скоростью и только после исчезновения признаков реакции. Слабые и транзиторные проявления не требуют медикаментозной терапии или прерывания введения ЛС, тогда как реакции средней тяжести и тяжелые требуют симптоматического лечения и прекращения инфузии. Некоторые из реакций были описаны как анафилактические. Во время введения обострение и медикаменты для экстрен-

ного лечения (антигистаминные ЛС, кортикостероиды, адреналин, парацетамол) должны быть готовы для немедленного применения. Для предотвращения подобных реакций больному перед началом инфузии можно ввести антигистаминное ЛС и парацетамол.

У некоторых больных возможно образование антител к инфликсимабу, которые в редких случаях вызывают развитие тяжелых аллергических реакций. При отсутствии толерантности к метотрексату или к другим иммунодепрессантам нестероидной структуры (например, азатиоприну, 6-меркаптопурину) и прерывании их приема до или во время применения инфликсимаба повышается риск образования этих антител. При развитии тяжелых реакций следует назначить симптоматическую терапию и прекратить применение инфликсимаба.

Реакции повышенной чувствительности замедленного типа наблюдались с высокой частотой (25%) при болезни Крона после назначения повторного лечения через 2—4 ч после первичного. Они характеризовались развитием миалгии и/или артралгии с лихорадкой и/или сыпью. У некоторых больных также развивались зуд, отек лица, губ, кистей, дисфагия, сыпь типа крапивницы, фарингит, головная боль. Больных следует предупредить о том, что при развитии указанных симптомов необходимо обратиться к врачу.

---

## Противопоказания

---

- Выраженный инфекционно-воспалительный процесс (в т.ч. абсцесс, сепсис, туберкулез и др. оппортунистические инфекции).
- Повышенная чувствительность к инфликсимабу и другим мышинным белкам.

- Повышенная чувствительность к неактивным компонентам ЛС.

## Предостережения

### Беременность и лактация

Инфликсимаб не рекомендуется назначать при беременности, поскольку он может влиять на развитие иммунной системы плода. **Женщины детородного возраста** в период лечения инфликсимабом и в течение по крайней мере 6 мес после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли инфликсимаб с грудным молоком у человека. При необходимости применения ЛС в период **лактации** грудное вскармливание следует прекратить. Возобновление грудного вскармливания разрешается не ранее, чем через 6 мес после окончания лечения.

До начала терапии инфликсимабом пациентов следует тщательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного **туберкулезного процесса**. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в т.ч. необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение предполагаемой пользы и потенциального риска применения препарата у этой категории пациентов.

Пациента следует проинформировать о необходимости во время терапии соблюдать настороженность в отношении симптомов возможного туберкулезного процесса, таких как постоянный кашель, потеря массы тела, незначительно повышенная температура тела.

Относительный дефицит ФНО- $\alpha$ , вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных больных. Если у больного появятся симптомы, напоминающие волчаночный синдром (стойкая сыпь, лихорадка, боль в суставах, утомляемость) и при этом будут определяться антитела к ДНК, лечение должно быть прекращено. При соответствующей терапии указанные симптомы, как правило, исчезают.

Специальные исследования эффективности и безопасности применения инфликсимаба у больных пожилого возраста, а также у пациентов с заболеваниями печени и почек, не проводились.

Безопасность и эффективность применения инфликсимаба у детей и подростков в возрасте до 17 лет с болезнью Крона, не изучены. До получения соответствующих данных следует избегать применения инфликсимаба в этой возрастной группе.

## Взаимодействие

Глюкокортикостероиды не оказывают существенного влияния на фармадинамику инфликсимаба.

У пациентов с ревматоидным артритом одновременное применение метотрексата снижает образование антител к инфликсимабу и повышает концентрацию последнего в плазме.

Данные о взаимодействии между инфликсимабом и другими ЛС отсутствуют.



## Литература

1. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль, 2003; издание 9-е, с. 1258—1259.
2. Arnott I.D. et al., *Clinical use of infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; v. 15, p. 1639—46
3. Hanauer S.B., Brian G.F, Lichtenstein G.R. et al. *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. Lancet.* 2002; v. 359, p. 1541—1549.
4. Keane J., Gershon S., Wise R., et al. *Tuberculosis associated with infliximab, a TNF-alpha neutralizing agent. N. Engl. J. Med.* 2001; v 345, p. 1098—104.
5. Present D.H. et al. *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N. Engl. J. Med.* 1999; v. 340, p. 1398—405
6. Shah S.A. et al. *Efficacy and safety of infliximab in 221 Crohn's disease patients. Am. J. Gastroenterol.* 2000; v. 95, p. 2640—2641.

# Глава 25. Глюкокортикоиды

## Указатель описаний ЛС

### Длительного действия:

Бетаметазон  
Дексаметазон  
Триамцинолон

### Средней продолжительности действия:

Будесонид	
Буденофальк	741
Метилпреднизолон	821
Преднизолон	895
Преднизон	

### Короткого действия:

Гидрокортизон

### Местного действия:

Флуоокртолон\*

Глюкокортикоиды имеют определенное значение при лечении заболеваний органов пищеварения. Они относятся к числу ЛС, обладающих выраженной противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью.

В зависимости от периода полувыведения системные глюкокортикоидные ЛС принято подразделять на три группы:

- короткого действия ( $T_{1/2}$  биол. — 8—12 ч);
- средней продолжительности действия ( $T_{1/2}$  биол. — 18—36 ч);
- длительного действия ( $T_{1/2}$  биол. — 36—54 ч).

Кроме того, эти ЛС различаются по выраженности глюкокортикоидных и минералокортикоидных свойств и по их способности угнетать эндогенную продукцию надпочечниковых гормонов (табл. 25.1).

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Основным молекулярным механизмом, лежащим в основе биологической активности ГК, является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, дающие о себе знать при использовании высоких доз ЛС. Стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными ГК-рецепторами. Образовавшийся комплекс “гормон—рецептор” перемещается в виде димера в ядро, где связывается с коактивирующими молекулами и чувствительным элементом генов (геномный эффект). Под влиянием ГК в клетках активируются процессы образования белков, обладающих противовоспалительным эффектом:

- липокортин-1, тормозящего фосфолипазу  $A_2$  и продукцию арахидоновой кислоты в некоторых клетках;
- интерлейкина-1 (ИЛ-1), который уменьшает транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов;

**Таблица 25.1 Сравнительная характеристика ГК в эквивалентных дозах**

ЛС и дозы	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	Способность угнетать эндогенную продукцию ГКС
<b>Короткого действия</b>			
Гидрокортизон (20 мг)	0,8	1	1
<b>Средней продолжительности</b>			
Преднизолон (5 мг)	4	0,8	4
Метилпреднизолон (4 мг)	5	0,5	5
<b>Длительного действия</b>			
Триамцинолон (4 мг)	5	0,5	5
Дексаметазон (0,75 мг)	30	0	40—50
Бетаметазон (0,6 мг)	25	0	Нет данных

- антагониста рецепторов ИЛ-1;
- нейтральной эндопептидазы, разрушающей брадикинин и тахикинины.

Установлено, что гормон-рецепторные комплексы взаимодействуют с факторами транскрипции, которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции “воспалительных” генов (транс-репрессия). Последнее, в свою очередь, уменьшает образование в клетках следующих белков и пептидов:

- провоспалительных цитокинов;
- индуцибельной синтетазы оксида азота (NO);
- индуцибельной циклооксигеназы (ЦОГ-2), которая участвует в образовании простагландинов;
- индуцибельной фосфолипазы A<sub>2</sub>, катализирующей синтез арахидоновой кислоты.

За счет влияния на продукцию про- и противовоспалительных медиаторов, глюкокортикоиды стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают капиллярную проницаемость, что объясняет их выраженный эффект на эссудативную

фазу воспаления. Стабилизация лизосомальных мембран приводит к ограничению выхода различных протеолитических ферментов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в тканях, уменьшая воспалительные реакции. ГК способны выражено подавлять пролиферативную фазу воспаления, угнетая размножение фибробластов и их активность в отношении синтеза коллагена, и склеротических процессов в целом.

Иммунодепрессивный эффект ГК зависит от избирательного торможения функции и развития иммунокомпетентных лимфоидных клеток. Под влиянием ГК происходит уменьшение размеров лимфоидных органов, торможение образования средних и малых лимфоцитов тимуса, угнетения образования антител и иммунных комплексов.

За счет непосредственного взаимодействия с ДНК стероиды могут оказывать неблагоприятное действие на многие виды обмена веществ: углеводный, белковый, жировой, водно-электролитный. Данные ЛС изменяют функции сердечно-сосудистой системы, ЦНС, оказывают влияние на функции скелетной мускулатуры и форменных элементов крови. Влияние стероидов на обмен

веществ лежит в основе развития большинства нежелательных реакций на них (см. “Побочные эффекты”). Поэтому одним из направлений дальнейшего совершенствования этого класса ЛС является создание ГК с преимущественно внегеномным механизмом действия. Вероятно, это позволит повысить их безопасность и уменьшить потенциальную возможность развития системных побочных эффектов.

Одной из особенностей ГК является развитие резистентности.

Полная устойчивость к действию стероидов наблюдается редко (1: 1000 больных). Чаще встречается относительная резистентность, при которой у больных отмечается снижение чувствительности к данным ЛС, что требует их назначения в высоких дозах.

Механизмы развития устойчивости к действию стероидов изучены пока недостаточно. Первичная резистентность встречается относительно редко. Она характеризуется снижением числа глюкокортикоидных рецепторов в различных клетках. У больных, как правило, отсутствуют побочные эффекты действия стероидов. Причины ее неясны, не исключена роль генетических факторов.

Значительно чаще встречается вторичная (приобретенная) резистентность к глюкокортикостероидам. Она имеет локальный характер, т.е. наблюдается в зоне воспаления. Предполагается, что резистентность этого типа возникает в результате избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Вероятными молекулярными механизмами ее развития являются нарушение транслокации комплексов “гормон—рецептор” из цитоплазмы в ядро и взаимодействие с ДНК. Другими вероятными механизмами приобретенной резистентности являются связывание комплекса “гормон—рецептор” с факторами транскрипции

(например, AP-1), фосфорилирование стероидных рецепторов, вызываемое р38 митоген-индуцированной протеинкиназой (р38 МАПК), снижение активности деацетилазы гистонов.

## Фармакокинетика

В гастроэнтерологии используются как системные, так и местные ГК.

При приеме внутрь ГК быстро и полно всасываются на уровне тощей кишки. Максимальная концентрация в крови создается примерно через 0,5—1,5 ч.

При местном применении системная абсорбция ГК составляет в среднем 5%.

ГК связываются с белками плазмы: а) с  $\alpha_1$ -глобулином (транскортином), образуя с ним комплексы, не проникающие в ткани, но создающие депо этих гормонов; б) с альбуминами, образуя с ними комплексы, проникающие в ткани. Биологически активны только свободные ГК. Они быстро выводятся из плазмы, легко проникают через гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический, плацентарный и в грудное молоко, накапливаясь в тканях, где сохраняют активность значительно дольше. На 25—35% свободные ГК депонируются эритроцитами и лейкоцитами. Если гидрокортизон связывается с транскортином на 80—85%, с альбуминами — на 10%, то синтетические ГК связываются с белками на 60 (до 70)%, т.е. их свободная фракция, которая хорошо проникает в ткани, значительно больше. Этим объясняется более высокая противовоспалительная активность этих ЛС по сравнению с природными соединениями. ГК подвергаются биотрансформации в печени, частично в почках и других тканях, в основном путем конъюгации с глюкурономидом или сульфатом. Введение в структуру стероидного ЛС ионов галогенов — фтора или

хлора — замедляет метаболизм препаратов и удлиняет их  $T_{1/2}$ . Выводятся ГК преимущественно почками, путем клубочковой фильтрации и на 80—90% реабсорбируются в канальцах. От 3 до 20% дозы экскретируется в неизменном виде. Небольшая часть (в среднем 0,025%) дозы внутривенно введенного преднизолона выделяется с материнским молоком. При этом снижение концентрации глюкокортикоида в грудном молоке происходит быстрее, чем в сыворотке крови. Период полувыведения (табл. 25.2) из плазмы ( $T_{1/2}$ ) гидрокортизона составляет 60—90 мин, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона — 180—200 мин, триамцинолона и флюоокортолона — 210 мин, дексаметазона, бетаметазона и — 190—300 мин. Т.е. элиминация синтетических глюкокортикоидов, особенно фторированных, происходит медленнее и они оказывают большее противовоспалительное, но и большее угнетающее действие на кору надпочечников. Период полувыведения из тканей гидрокортизона составляет 8—12 ч, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона — 12—36 ч, триамцинолона и флюоокортолона — 24—48 ч, дексаметазона, бетаметазона и — 36—54 (до 72 ч). См. табл. 25.2.

## Клиническое применение

ГК применяются в гастроэнтерологии в первую очередь как противовоспалительные и иммуносупрессивные ЛС.

ГК в качестве противовоспалительных препаратов применяют при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона для купирования обострения. Препаратами выбора являются преднизолон (0,75—1 мг/кг массы тела/сут) или метилпреднизолон, так как они имеют короткий период полувыведения из плазмы, что позволяет моделировать физиологический суточный ритм секреции ГК. Эти ЛС наиболее близки по химической структуре к кортизолу и оказывают наименьшее (после гидрокортизона) угнетающее действие на функцию коры надпочечников. По сравнению с гидрокортизоном, они обладают более сильными противовоспалительными и менее выраженными минералокортикоидными свойствами (табл. 1). В последнее время для лечения болезни Крона с поражением илеоцекальной области стали применять будесонид, ГК со средней продолжительностью действия ( $T_{1/2}$  — 2 ч.) Препарат используется в виде капсул, растворяющихся в кишечнике. Пре-

**Таблица 25.2 Период полувыведения системных глюкокортикоидов**

Препарат	$T_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ из плазмы, ч	$T_{1/2}$ из тканей, ч	Связь с белками плазмы	Путь элиминации
Гидрокортизон	1	0,5—2	8—12	10% — с альбумином, 70% — с транскортином	Почечно-печеночный
Преднизолон	1,5	2—4	18—36	90%	Почечно-печеночный
Метилпреднизолон	1,5	2—4	18—36	90%	Почечно-печеночный
Триамцинолон	1—2	3,5—5	24—48	40%	Почечно-печеночный
Дексаметазон	1,5	5	36—54	60—70% (транскортин)	Почечный
Бетаметазон	1—2	5	36—54		Почечный

параты длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) не позволяют имитировать естественный суточный ритм секреции кортизола и приводят к более быстрому угнетению коры надпочечников, а также вызывают большее число побочных эффектов.

При тяжелом течении заболеваний, сопровождающимся лихорадкой, анорексией, анемией и нарушением трофического статуса, должны использоваться более высокие дозы преднизолона — от 60 до 100 мг в день. Следует иметь в виду, что основные осложнения язвенного колита и болезни Крона могут развиваться несмотря на проведение ГК-терапии, и что ГК могут маскировать признаки и симптомы осложнений, таких как перфорация кишки и перитонит.

При геморрое ГК используются местно (флуокортолон, преднизолон, гидрокортизон). Обычно они входят в состав комплексных ЛС, выпускаемых в форме ректальных свечей. Показанием к применению ГК служит выраженный воспалительный синдром, резистентный к другим средствам лечения.

Использование ГК при лечении заболеваний печени до сих пор остается предметом изучения. Назначение ГК возможно только после лабораторной верификации диагноза. ЛС безусловно показаны при аутоиммунном гепатите, т.к. обладают не только противовоспалительным, но и иммуносупрессивным действием, т.е. в данной клинической ситуации применение ГК патогенетически обоснованно. Лечение преднизолоном вызывает клинко-гистологическую ремиссию почти у 80% этих больных. Контроль за эффективностью терапии проводят по снижению уровней сывороточных ферментов. При билиарном циррозе ГК считают показанными только при неэффективности других методов терапии. Роль ГК в лечении алкогольного ге-

патита полностью не определена. Результаты ряда исследований показывают, что у тяжелых больных без признаков острого желудочно-кишечного кровотечения назначение преднизолона (40 мг/день в течение четырех недель) может оказать положительное влияние на течение заболевания. В остальных случаях применение ЛС не оправдано.

При вирусных гепатитах, особенно в период обострения, назначение ГК противопоказано. Из-за иммуносупрессивного эффекта ЛС способны привести к прогрессированию заболевания и тем самым ухудшить состояние больного. Единственная ситуация, когда применение ГК может быть в исключительных случаях оправдано при остром вирусном гепатите — тяжелое течение болезни с выраженной интоксикацией и печеночно-клеточной недостаточностью, резистентное к другим методам терапии.

## Побочные эффекты

- Угнетение функции и атрофия коры надпочечников, стероидозависимость, синдром отмены (обострение основного заболевания, надпочечниковая недостаточность). Длительная терапия системными ГК, особенно проводимая без учета физиологических суточных ритмов их секреции, приводит к угнетению и атрофии коры надпочечников. Для полного угнетения коры надпочечников у взрослого пациента суточная доза экзогенного ГК должна составлять 10—20 мг на кг массы тела в пересчете на преднизолон. Снижение функции коры надпочечников начинается с 4—7 дня ежедневного применения средних доз ГК при назначении их в утренние часы и со второго дня — при назначении их в вечернее время. Этот побочный

эффект наиболее характерен для пероральных ГК длительного действия и депо-препаратов.

- Остеопороз, переломы и асептические некрозы костей, задержка роста. Остеопороз развивается у 30—50% больных и является наиболее тяжелым осложнением терапии ГК. Нередко развивается у женщин в постменопаузальном периоде. Как правило, остеопороз поражает центральные отделы скелета (позвоночник, кости таза, ребра) и постепенно распространяется на периферические кости (кисти, стопы и др.) Его клиническими проявлениями являются боли в позвоночнике и тазобедренных суставах, уменьшение роста и переломы позвоночника (нижнегрудного и поясничного отделов), ребер, шейки бедра, возникающие при небольших травмах или спонтанно. Для лечения этого осложнения используют ЛС кальция, витамин Д<sub>3</sub>, кальцитонин, бифосфонаты.
- Миопатия (частота 1—10%), гипотрофия мышц, миокардиодистрофия. Стероидные миопатии проявляются слабостью и атрофией скелетных мышц. Наиболее часто это осложнение вызывает триамцинолон. Механизм развития миопатий связывают с отрицательным действием ГК на белковый и минеральный обмен. Для их лечения используют анаболические стероиды и препараты калия.
- Гипокалиемия, задержка натрия и воды, отеки являются проявлениями минералокортикоидных эффектов ГК (частота 1—10%).
- Повышение артериального давления может наблюдаться у пациентов, длительное время принимающих ГК. Оно обусловлено повышением чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам, задержкой натрия и воды (частота 1—10%).
- Поражение сосудистой стенки с развитием “стероидного васкулита” чаще вызывается фторированными ЛС (дексаметазоном и триамцинолоном). Характеризуется повышенной проницаемостью сосудов. Проявляется кровоизлияниями в кожу предплечий, слизистые оболочки полости рта, конъюнктиву глаз, эпителий ЖКТ. Повышение свертываемости крови может приводить к образованию тромбов в глубоких венах и тромбоэмболиям.
- Замедление регенерации тканей вследствие антианаболического и катаболического действия на белковый обмен — снижения синтеза белков из аминокислот, усиления распада белков.
- Стероидные язвы желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения. Стероидные язвы нередко протекают малосимптомно или бессимптомно, манифестируя кровотечением и перфорацией (частота < 1%). Поэтому больные, длительно получающие пероральные ГК, должны периодически обследоваться (фиброгастродуоденоскопия, анализ кала на скрытую кровь). Механизм ulcerогенного действия ГК связан с их катаболическим действием и подавлением синтеза простагландинов и заключается в повышении секреции соляной кислоты, снижении образования слизи и торможении регенерации эпителия. Это осложнение чаще вызывается преднизолоном.
- Панкреатит, жировая дистрофия печени, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, жировая эмболия являются следствием анаболического действия ГК на жировой обмен — повышения синтеза триглицеридов, жирных кислот и холестерина, перераспределения жира.

- Повышение возбудимости ЦНС, бессонница, эйфория, депрессия, психозы, симптомы менингизма, припадки у больных эпилепсией.
- Задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, экзофтальм.
- Стероидный сахарный диабет, гипергликемия. ГК повышают всасывание углеводов из ЖКТ, усиливают глюконеогенез, снижают активность инсулина и гексокиназы, снижают чувствительность тканей к инсулину и утилизацию ими глюкозы. Для лечения стероидного диабета применяется диета с ограничением углеводов, пероральные гипогликемизирующие ЛС, инсулин.
- Подавление иммунитета, обострение хронических инфекционно-воспалительных процессов, в том числе туберкулеза, присоединение вторичной инфекции, генерализация местной инфекции (частота 10%). Как правило, инфекционные осложнения протекают малосимптомно в связи со способностью ГК устранять клинические проявления воспаления.
- Синдром Кушинга (мобилизация жира из подкожно-жировой клетчатки конечностей, избыточное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса и живота, гипертрихоз, стрии, акне, нарушение толерантности к глюкозе и т.д.).

### **Профилактика осложнений глюкокортикостероидной терапии**

- Использование прерывистой (альтернирующей) схемы лечения. Необходимо отметить, что при НЯК, а также при тяжело протекающих заболеваниях альтернирующая схема может иметь недостаточный клинический эффект.
- Применение системных ГК в минимально необходимой дозе. Назначение ГК в соответствии с физиологическим

суточным ритмом секреции кортизола (в утренние часы).

- Применение диеты, богатой белком и кальцием, с ограничением легко усваиваемых углеводов, поваренной соли (до 5 г в сутки) и жидкости (до 1,5 л в день).
- Прием таблетированных ГК после еды для уменьшения их ulcerогенного эффекта.
- Исключение курения и злоупотребления алкоголем.
- Умеренные занятия нетравматичными видами физической культуры.

---

### **Противопоказания**

---

**Абсолютных противопоказаний** нет, за исключением повышенной чувствительности к ЛС.

**Относительные противопоказания** следующие.

- Болезнь Иценко-Кушинга.
- Сахарный диабет.
- Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Системные микозы.
- Герпетическая инфекция.
- Активная форма туберкулеза, сифилис
- Период вакцинации.
- Гнойная инфекция.
- Инфекционные поражения суставов и околоуставных тканей.
- Вирусные или грибковые заболевания глаз, острая форма гнойной глазной инфекции при отсутствии специфической терапии, заболевания роговицы, сочетающиеся с дефектами эпителия, трахома, глаукома.
- Тромбозмболия.
- Гипертоническая болезнь.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Психические заболевания с продуктивной симптоматикой.
- Кормление грудью.



## Предостережения

ГК должны применяться с осторожностью при активной или латентной пептической язве, артериальной гипертензии, диабете, остеопорозе, глаукоме, миастении и психических заболеваниях.

У больных с гипотиреозом, циррозом печени, гипоальбуминемией, а также у пациентов пожилого и старческого возраста действие ГК может усиливаться.

Введение живых вакцин противопоказано пациентам, принимающим высокие дозы кортикостероидов. При введении инактивированных вирусных или бактериальных вакцин больным, получающим большие дозы ГК, может быть затруднена выработка антител. У детей и взрослых, принимающих ГК, детские инфекции (корь, ветряная оспа и др.) вследствие подавления иммунитета могут иметь очень тяжелое течение. В случае заражения рекомендуется введение иммуноглобулинов.

Применение ГК при открытой форме туберкулезного процесса должно быть ограничено случаями скоротечного и рассеянного туберкулеза, в которых кортикостероиды используются в сочетании с противотуберкулезной химиотерапией. При энтеробиозе ГК, вследствие снижения иммунитета, могут вызвать обширную миграцию личинок паразитов.

При назначении ГК во время беременности должен быть учтен ожидаемый лечебный эффект и отрицательное воздействие на плод, поскольку применение ГК может приводить к нарушению роста плода, некоторым дефектам развития (волчья пасть), атрофии коры надпочечников у плода (в III триместре беременности), что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного.

Матерям, принимающим ГК, необходимо прекратить грудное вскармливание.

## Лекарственные взаимодействия

ГК могут взаимодействовать с множеством ЛС (табл. 25.3).

Антациды уменьшают всасывание ГК при приеме внутрь.

Барбитураты, гексамидин, дифенин, карбамазепин, димедрол и рифампицин ускоряют, а изониазид и эритромицин замедляют биотрансформацию ГК в печени. ГК усиливают элиминацию салицилатов, бутадiona, барбитуратов, дифенина, дигитоксина, изониазида, пенициллина и левомицетина.

Несмотря на повышение синтеза факторов свертывания крови под влиянием ГК и вызываемую ими гиперкоагуляцию, непрямые антикоагулянты, фибринолитики, а также бутадion, ибупрофен и этикриновая кислота в сочетании с ГК могут приводить к геморрагическим осложнениям. Это связано с ulcerогенным и эрозивным действием ГК в ЖКТ. При назначении ГК и винкристина возможна гипофибриногенемия. Усиливая противовоспалительное действие ГК, индометацин и салицилаты способствуют развитию язв в пищеварительном тракте. ГК повышают гепатотоксичность ацетаминофена.

При сочетанном применении ГК с изониазидом есть вероятность нарушений психики. Комбинация резерпина с ГК часто вызывает депрессивное состояние.

Трициклические антидепрессанты в сочетании с ГК могут повышать внутриглазное давление, что опасно у больных с глаукомой. При длительном применении ГК снижается противоуглакомный эффект антихолинэстеразных ЛС.

ГК, особенно при длительном применении, усиливают действие адреномимети-

Таблица 25.3 Лекарственные взаимодействия ГК

ЛС	Результат взаимодействия	Рекомендации
<b>Группы ЛС</b>		
Барбитураты	↓ эффекта ГК	Контроль ответа на терапию глюкокортикоиды
Вакцины	↓ эффекта вакцин	
Диуретики тиазидные и петлевые	↑ гипокалиемии	Контроль уровня калия в крови, при необходимости — назначение калия хлорида
НПВП	↑ риска НПВП-гастропатии	Динамическое наблюдение за побочными эффектами НПВП
Салицилаты	↓ эффекта салицилатов, при отмене ГК, если пациент получает высокие дозы салицилатов, возможна интоксикация салицилатами	При отмене ГК может потребоваться коррекция дозы салицилатов
<b>Отдельные ЛС</b>		
Амфотерицин В	↑ гипокалиемии	Контроль уровня калия в крови, при необходимости — назначение препаратов калия
Кетоконазол	Угнетение выделения метилпреднизолона (возможно и других ГК)	Контролировать ответ на терапию ГК
Рифампицин	↑ метаболизма ГК	Может потребоваться повышение дозы ГК
Фенитоин	↓ эффекта ГК	Контролировать ответ на терапию ГК

ков, так как повышают чувствительность адренорецепторов.

Теofilлин, стимулируя высвобождение эндогенных катехоламинов и сенсibiliзируя в отношении них миокард, в сочетании с ГК способствует развитию кардиотоксических эффектов. Теофиллин, за счет активации деацетилазы гистонов, приводящей к торможению транскрипции провоспалительных генов, усиливает противовоспалительное действие ГК.

Диуретики и амфотерицин В при сочетании с ГК повышают опасность развития гипокалиемии. При назначении диуретиков вместе с ГК возможно также усиление мочегонного эффекта, но иногда, наоборот, наблюдается задержка натрия.

При комбинировании ГК и минералокортикоидов усиливается гипокалиемия и гипернатриемия. Применение слабительных ЛС на фоне длительного лече-

ния ГК может усиливать гипокалиемию. При возникновении гипокалиемии в результате терапии ГК возможно усугубление нежелательных эффектов сердечных гликозидов.

Под влиянием применяемых местно препаратов ретинола заживление ран у больных, получающих ГК, улучшается, так как возможно восстанавливается нормальная реакция воспаления. При резорбтивном действии ретинола противовоспалительный эффект ГК также уменьшается.

При длительном совместном применении ГК с азатиоприном повышается риск возникновения миопатии, катаракты и других побочных эффектов. При сочетании их с меркаптопурином возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Имеются данные об уменьшении действия циклофосфана при одновременном применении его с ГК. Это объ-

ясняется замедлением биотрансформации и уменьшением образования активных метаболитов циклофосфана. При назначении ГК в сочетании с хингамином следует учитывать возможность усиления нежелательных эффектов (дерматит, миопатия, помутнение роговицы и др.).

Под влиянием ГК уменьшается противовирусное действие идоксуридина.

Метандростенолон усиливает терапевтические и нежелательные эффекты ГК. Наблюдается задержка натрия, нарушение менструального цикла, стимуляция эритропоэза, гепатотоксическое действие и т.д. Некоторые побочные эффекты, например остеопороз, отрицательный азотистый баланс, анаболические стероиды уменьшают. Андрогены и препараты железа в сочетании с ГК могут усиливать эритропоэз за счет повышения выработки эритропоэтина. ГК увеличивают всасывание цианкобаламина и стимулируют образование “внутреннего фактора” Касла, что приводит к усилению эритропоэза.

ГК уменьшают гипогликемизирующий эффект сахароснижающих ЛС. Под влиянием эстрогенов действие ГК значительно усиливается, что может быть основанием для уменьшения дозы последних. Снижение общего клиренса ГК объясняется способностью эстрогенов увеличивать содержание в сыворотке глобулина, связывающего ГК. При сочетанном применении этих ЛС отмечается также задержка натрия, нарушение менструального цикла, ускорение свертывания крови. ГК уменьшают гиперкальциемизирующий эффект паратиреоидина.

ГК продлевают начальную стадию наркоза и сокращают его продолжительность. При использовании фентанила у больных, получающих ГК, его вводят в меньших дозах. ГК повышают толерантность к этиловому спирту, хотя уровень алкоголя в крови не изменяют.

## Литература

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. Изд. “Литтерра”. 2003; с. 34—44.
2. Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды: 50 лет применения в ревматологии. *Терапевт. архив*. 1999; 5: 5—9.
3. Buttgerit F., Da Silva J.A.P., Boers M., et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answer in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 718—22.
4. Czaja A.J. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs*. 1999; v. 57, p. 46—68.
5. Feagan B.J., McDonald J.W.D. Crohn's disease: treatment. In: *Evidence based gastroenterology and hepatology*. Ed. by J. McDonald, A. Burroughs, B. Feagan. BMJ Books. 1999; p. 162—178.
6. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. 1996; p. 1480—1481.
7. *Handbook of Gastrointestinal Drug Therapy*, Ed. by Michael M. Van Ness, Michael S. Gurney, D. Michael Jones. Second edition, 1995; p 85—93, 219—223.
8. Jewell D.P., Sutherland L.R. *Ulcerative colitis: diagnosis, prognosis and treatment*. In: *Evidence based gastroenterology and hepatology*. Ed. by J. McDonald, A. Burroughs, B. Feagan. BMJ Books. 1999; p. 179—191.
9. Leung D.Y.M., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.* №1, 2003; v. 11, p. 3—22.
10. Mathurin P., Duchatelle V., Ramond M.J. et al. Survival and prognostic factors in patients with severe biopsy-proven alcoholic hepatitis treated by prednisolone: randomized trial, new cohort, and simulation. *Gastroenterology*. 1996; v. 110, p. 1847—53.

## Глава 26. Цитостатики

### Указатель описаний ЛС

#### Алкалоиды:

Винкристин

#### Алкилирующие средства:

Семустин\*

Стрептозоцин

Циклофосамид

990

Цисплатин

#### Антибиотики с противоопухолевой активностью:

Доксорубин

Митомицин

#### Антиметаболиты:

5-фторурацил

Гемцитабин

Капецитабин

Нуклеозиды 5-фторурацила

Метотрексат

Ралитрексед

Фторурацил

#### Другие ЛС:

Иринотекан

Оксалиплатин

Цисдиаминдихлорплатина

Арсенал современной противоопухолевой химиотерапии, насчитывающий более шести десятков ЛС, составляет несколько групп соединений, объединяемых химической структурой, основным механизмом противоопухолевого действия и источником происхождения.

#### Основные группы противоопухолевых препаратов:

- алкилирующие агенты;
- антиметаболиты;
- антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- разные препараты;

В последнюю группу включаются ЛС, которые по структуре и основному механизму действия не могут быть отнесены ни в одну из вышеперечисленных групп.

Из всего списка противоопухолевых ЛС, имеющих в настоящее время в распоряжении клиницистов, для лечения опухолей органов пищеварения применяются в основном препараты из группы антиметаболитов. Для комбинированной химиотерапии (сочетание нескольких ЛС разных групп с разным механизмом действия и разным профилем токсичности) используются также противоопухолевые антибиотики, алкалоиды, ЛС из группы “разные препараты”. К алкилирующим агентам опухоли желудочно-кишечного тракта исходно резистентны, и поэтому они практически не применяются в терапии этих опухолей.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Конечным результатом действия всех противоопухолевых ЛС являются ингибирование клеточной пролиферации и гибель опухолевых клеток (регрессия опухоли). Этот эффект достигается путем воздействия на различные мишени в клетке: в первую очередь ДНК (нарушение ее структуры и

функции ведет к апоптозу — программируемой клеточной гибели); ферменты, необходимые для нормальной репликации и репарации ДНК; митотический аппарат клетки, повреждение которого приводит к нарушению митоза, процессы синтеза гормонов, рецепторы гормонов. В то же время конкретные механизмы достижения этих эффектов для разных ЛС внутри одной и той же группы могут существенно различаться, что определяется особенностями химической структуры и метаболизма этих соединений. Для ряда ЛС разных групп характерным является воздействие на несколько мишеней.

Следует подчеркнуть, что все противоопухолевые ЛС не являются строго специфичными, они действуют не только на опухолевые клетки, но и на нормальные, в первую очередь на ткани с быстрой пролиферацией (костный мозг,

слизистая желудочно-кишечного тракта). Этим определяется наличие практически у всех противоопухолевых ЛС токсических эффектов, часто весьма серьезных.

Механизмы действия ЛС, применяемых для лечения больных со злокачественными опухолями органов пищеварения, приведены в **таблице 26.1**.

**Антиметаболиты** (вещества, структурно близкие к природным метаболитам и вследствие этого способные конкурировать с ними в различных биохимических процессах), применяемые при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, имеют общее название — фторированные пиримидины и представляют собой структурные аналоги пиримидинов (азотистые основания, входящие в молекулу ДНК и необходимые для процессов синтеза ДНК), содержащие один или два атома фтора

**Таблица 26.1 Цитостатики, применяемые для химиотерапии опухолей органов пищеварения**

Группа, ЛС	Основной механизм действия
<b>Антиметаболиты</b>	Ингибирование активности тимидилат-синтетазы
5-фторурацил	
Нуклеозиды	Ингибирование активности тимидилат синтетазы
5-фторурацила	
Капецитабин	Ингибирование активности тимидилат-синтетазы с эффектом тумораактивации
Гемцитабин	Инкорпорирование в предпоследнее звено цепочки ДНК Ингибирование активности рибонуклеотидредуктазы
Ралтитрексед	Прямое ингибирование тимидилат-синтетазы
<b>Противоопухолевые антибиотики</b>	Алкилирование ДНК, образование поперечных сшивок, одиночных и двойных разрывов ДНК
Митомицин С	
Доксорубицин	Интеркаляция молекулы ДНК
<b>Вещества растительного происхождения</b>	Ингибирование топоизомеразы II Ингибирование образования митотического веретена
VP-16	
Иринотекан	Подавление активности топоизомеразы I
<b>Разные препараты</b>	Образование меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК
Оксалиплатин	
Цисдиаминдихлорплатина	Образование меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК

на месте атомов водорода в природных пиримидинах.

**Фторированные пиримидины** влияют на процессы синтеза ДНК, действие их циклоспецифично, т.е. они действуют преимущественно на клетки пролиферативного пула; наибольший эффект проявляется в отношении клеток, находящихся в S-фазе (фаза синтеза ДНК), а также в зонах  $G_1/S$  и  $S/G_2$  жизненного цикла опухолей.

Первый фторированный пиримидин — **5-фторурацил** — был синтезирован Heidelberger еще в 1957 году и сразу привлек к себе внимание как цитостатик, с помощью которого впервые был получен лечебный эффект при раке желудка и толстой кишки. В последующие годы синтезирован ряд фторированных пиримидинов путем направленной химической модификации 5-фторурацила на основе накопленных данных о его метаболизме и механизме действия.

Исходной посылкой для синтеза 5-фторурацила были экспериментальные данные, согласно которым опухолевые клетки потребляют больше урацила для синтеза РНК, чем нормальные клетки. Предполагалось, что введение в организм опухоленосителя антиметаболита урацила, природного пиримидинового основания, входящего в состав РНК, приведет к нарушению синтеза РНК в опухолевых клетках и тем самым к их гибели. Действительно, нарушение структуры и функции РНК за счет включения 5-фторурацила вместо урацила является одним из механизмов действия фторпиримидинов. Однако основную мишень для действия этих ЛС представляет тимидилат-синтетаза, ключевой фермент в процессе синтеза ДНК, который катализирует реакцию образования *de novo* тимидилата, предшественника тимидина трифосфата, нуклеотида, необходимо-

го для синтеза ДНК. Молекула 5-фторурацила содержит атом фтора в положении 5 молекулы урацила. Замена водорода фтором вообще широко используется при дизайне ЛС, т.к. при этом происходит сильное изменение биологических свойств различных соединений.

5-фторурацил взаимодействует с тимидилатсинтетазой после ряда метаболических превращений. Введенный в организм 5-фторурацил метаболизируется в печени с образованием 5-фтор-2'-дезоксидеоксиуридин монофосфата (ФдУМФ) и 5-фторурацил трифосфата (ФУТФ). ФдУМФ при участии фолатного кофактора  $N^{5-10}$ -метилентетрагидрофолат соединяется с тимидилат-синтетазой с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. В результате этого ингибируется активность тимидилат-синтетазы, нарушается синтез новой ДНК, репликация и репарация ДНК и в итоге наступает апоптоз. ФУТФ встраивается в клеточную РНК в процессе ее синтеза вместо уридина монофосфата, что приводит к нарушению стабильности молекулы РНК, ошибкам при синтезе белков, которые необходимы для жизнедеятельности клетки и сохранения пространственной структуры ДНК.

Усиливает действие 5-фторурацила на тимидилат-синтетазу фолиат калия, являющийся производным тетрафолевой кислоты, редуцированной формой фолиевой кислоты. Фолиат калия значительно увеличивает концентрацию в тканях редуцированных фолатов (фолатного кофактора), что усиливает образование устойчивого комплекса ФдУМФ с тимидилат синтетазой (биохимическая модуляция). В современные схемы применения 5-фторурацила почти всегда включается фолиат калия.

5-фторурацил — основное ЛС, применяемое для лечения рака желудка и ко-

лоректального рака. Кроме того, 5-фторурацил используется для лечения рака молочной железы, яичников, опухолей головы—шеи и реже — некоторых других опухолей.

Эффективность 5-фторурацила, как и всех антиметаболитов, зависит от возможности создания длительной терапевтической концентрации ЛС в ткани-мишени. Длительные непрерывные внутривенные инфузии 5-фторурацила в течение 24—96 и более часов по эффективности превосходят болюсное введение ЛС. Однако непрерывная длительная инфузия технически трудновыполнима, требует специального оборудования, дорога, трудоемка, неудобна, особенно для больных, сопровождается осложнениями, сопутствующими наличию постоянного внутривенного катетера, и поэтому мало применима в практической медицине. Имитировать механизм действия длительной инфузии 5-фторурацила могло бы пероральное введение ЛС, однако 5-фторурацил плохо и очень variably всасывается в желудочно-кишечном тракте и поэтому не используется для приема внутрь.

Специально для перорального приема был синтезирован **капецитабин** — карбонат фторпиримидина, который не только быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, но и обладает более высокой опухольспецифичностью за счет внутриопухолевого метаболизма с участием фермента тимидинфосфорилазы, концентрация которого в опухоли значительно выше, чем в нормальных тканях (селективная активация, тумор-активируемое ЛС).

Капецитабин, антиметаболит другого пиримидинового основания — цитидина, представляет собой N4 — пентокси-карбонил-5'-дезоксипентофторцитидин; в опухолевой ткани он превращается в 5-фторурацил, который и определяет даль-

нейший механизм противоопухолевого действия этого ЛС.

Карбонатная структура капецитабина обеспечивает быстрое всасывание ЛС слизистой кишечника и поступление в печень в неизмененном виде. В печени капецитабин метаболизируется печеночной карбоксиэстеразой с образованием неактивного промежуточного метаболита 5-дезоксипентофторцитидина, который под действием цитидиндезаминазы, находящейся преимущественно в печени и опухолевой ткани, превращается в также неактивный промежуточный продукт 5-дезоксипентофторуридин. Дальнейшее каталитическое превращение 5-дезоксипентофторуридина в активный 5-фторурацил происходит в основном в опухоли с участием тимидинфосфорилазы (тумор-ассоциированный ангиогенный фактор), которая обнаруживается в значительных количествах в опухолевых клетках; активность тимидинфосфорилазы в опухоли прямо коррелирует с быстрым ростом опухоли, агрессивной опухолевой инвазией и плохим прогнозом для больных.

Такой метаболизм капецитабина приводит к высоким внутриопухолевым концентрациям активного цитотоксического агента — 5-фторурацила, а возможность перорального приема ЛС позволяет длительно поддерживать такую концентрацию. Показано, что после перорального приема капецитабина концентрация 5-фторурацила в опухоли в 20—30 раз превышает концентрацию, достигаемую внутривенным введением 5-фторурацила, при этом при приеме капецитабина содержание 5-фторурацила в плазме и нормальных тканях существенно меньше концентрации 5-фторурацила в опухоли. После внутривенного введения 5-фторурацила такого селективного распределения ЛС не отмечено.

К фторированным пиримидинам относится ряд ЛС — нуклеозидов 5-фторурацила, создаваемых как транспортная форма 5-фторурацила. Они хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, и поэтому могут применяться внутрь. Кроме того, предполагалось, что введение в организм сразу нуклеозида 5-фторурацила будет способствовать более высокой концентрации активного метаболита ФдУМФ. В печени часть нуклеозидов 5-фторурацила быстро гидролизуетс<sup>я</sup> с образованием активного 5-фторурацила; остальная часть метаболизируется до 5-фторурацила непосредственно в опухоли под влиянием фермента тимидинфосфорилазы.

Активность 5-фторурацила в тканях-мишенях может существенно снижаться вследствие разложения ферментом дигидропиримидиндегидрогеназой (ДПД) с образованием неактивных продуктов. Степень активности ДПД в тканях определяет фармакокинетику, биодоступность, токсический и противоопухолевый эффект фторированных пиримидинов, т.е. чувствительность данной опухоли к этим ЛС. Для преодоления эффекта ДПД и усиления противоопухолевого эффекта 5-фторурацила нуклеозид 5-фторурацила принимают одновременно с урацилом ( в одной лекарственной форме в виде специального ЛС), поскольку урацил также метаболизируется ДПД и при одновременном приеме с нуклеозидом 5-фторурацила начинает конкурировать с ним за ДПД. В этом случае урацил выступает в качестве модулятора скорости дезактивации 5-фторурацила. При определенных дозовых соотношениях в лекарственной форме нуклеозида 5-фторурацила и урацила (максимальный эффект достигается при соотношении равном 1:4) урацил почти полностью связывает ДПД и тем самым уменьшает дезактивацию 5-фторурацила, что приводит к дли-

тельному повышению концентрации 5-фторурацила. Поскольку урацил избирательно накапливается в опухоли, скорость дезактивации 5-фторурацила при одновременном приеме нуклеозида 5-фторурацила и урацила меняется больше в опухолевой ткани по сравнению с нормальными тканями.

К фторированным пиримидинам относится гемцитабин (2',2'-дифтордезокситидин), представляющий собой антиметаболит азотистого основания цитидина и включающий 2 атома фтора вместо атомов водорода в молекуле цитидина. Основной мишенью действия гемцитабина в отличие от антиметаболитов урацила является непосредственно ДНК, в молекулу которой гемцитабин встраивается после 3-этапного внутриклеточного фосфорилирования дезоксицитидинкиназой. Основной конечный метаболит ЛС — гемцитабин трифосфат — инкорпорируется в ДНК вместо физиологического цитидинтрифосфата, что ведет к нарушению репликации и репарации ДНК с последующим апоптозом клетки с поврежденной ДНК.

Важной особенностью действия гемцитабина является встраивание не в конечное звено цепочки ДНК, что имеет место с другим нефторированным антиметаболитом цитидина — препаратом цитозин-арабинозидом, а в предпоследнее звено спирали ДНК. Этот феномен получил название “замаскированного окончания спирали”. Вследствие этого не может проявиться действие эпсилон ДНК полимеразы, отвечающей за удаление поврежденного конечного звена ДНК с последующей репарацией ДНК. Это сравнительно небольшое различие в механизме действия гемцитабина и цитозин-арабинозида обусловило различные спектры противоопухолевой активности — цитозин-арабинозид эффективен в основном при лейкозах, в то время как гемцитабин об-



ладает противоопухолевой активностью при солидных опухолях.

В процессе фосфорилирования гемцитабина образуется также дифосфат гемцитабина, являющийся мощным ингибитором рибонуклеотидредуктазы, одного из ключевых ферментов в синтезе ДНК. Рибонуклеотидредуктаза — единственный катализатор реакций, приводящих к образованию физиологического дезоксицитидин трифосфата, необходимого для синтеза ДНК. В результате облегчается конкуренция трифосфата гемцитабина с физиологическим трифосфатом дезоксицитидина за инкорпорацию в ДНК.

На первом этапе фосфорилирования гемцитабина образуется гемцитабин монофосфат, который также играет важную роль в проявлении противоопухолевой активности гемцитабина. Гемцитабин монофосфат уменьшает активность фермента диаминазы, что ведет к подавлению синтеза дезоксиуридина монофосфата, одного из предшественников дезоксицитидина. В результате в клетке уменьшается пул дезоксицитидина, что также облегчает гемцитабин трифосфату конкурентную инкорпорацию в ДНК.

Этот феномен усиления конечной цитотоксической активности гемцитабина каждым из его метаболитов получил название "самопотенцирование". Пока это явление среди цитостатиков остается уникальным для гемцитабина.

Особое значение гемцитабина в химиотерапии опухолей органов пищеварения обусловлено его достаточно высокой эффективностью при раке поджелудочной железы, который до появления гемцитабина считался практически нечувствительным к химиотерапии.

По механизму действия к фторированным пиримидинам близок ралтитрексед, аналог тетрагидрофолатного комплекса.

Основной мишенью действия ралтитрекседа также является тимидилат-синтетаза, он является прямым и специфическим ее ингибитором в отличие от фторированных пиримидинов, подавляющих активность тимидилат-синтетазы после ряда превращений до ФдУМФ. Введенный в организм ралтитрексед транспортируется в клетку с помощью восстановленного переносчика фолатов; в клетке ралтитрексед подвергается полиглютамириванию с помощью фермента фолил-полиглютаматсинтетазы с образованием полиглютамата, являющегося гораздо более мощным ингибитором тимидилат-синтетазы, чем ФдУМФ. Подавление активности тимидилат-синтетазы осуществляется путем взаимодействия с фолатным кофактором N<sup>5-10</sup> метилентетрагидрофолатом. В отличие от фторированных пиримидинов активность ралтитрекседа снижается кальция фолинатом, который может использоваться как антидот при передозировке данного ЛС.

Важное значение в терапии опухолей желудочно-кишечного тракта в последние годы приобрел иринотекан, который по общей классификации относится к группе "разные препараты", хотя по происхождению может быть отнесен к группе природных веществ.

Иринотекан является полусинтетическим производным алкалоида камптотецина, выделенного из стеблей кустарника *Camptotheca acuminata*, произрастающего на севере Китая. Кампотецин подавляет активность фермента топоизомеразы I, ответственного за третичную структуру ДНК. Интерес к этому веществу с точки зрения возможности применения в противоопухолевой химиотерапии появился после получения экспериментальных данных, согласно которым уровень топоизомеразы I в ткани рака толстой кишки в 14—16 раз превышает концентрацию фермента в нормальной

слизистой кишечника, причем по мере прогрессирования опухоли концентрация топоизомеразы I в ней возрастает.

Кампотексин высокотоксичен, что не позволило применить его в природном виде для создания ЛС. В результате направленной химической модификации был создан иринотекан (СТ-11), обладающий меньшей, предсказуемой и контролируемой токсичностью и нашедший применение прежде всего для лечения рака толстой кишки.

Иринотекан быстро гидролизруется *in vivo* при участии фермента карбоксиэстеразы с образованием активного метаболита SN-38. Этому метаболиту принадлежит главная роль в реализации противоопухолевой активности иринотекана (по экспериментальным данным противоопухолевая активность SN-38 в 100—1000 раз превышает активность иринотекана).

Основной мишенью действия иринотекана (SN-38) является ядерный фермент топоизомераза I. В процессе нормальной жизнедеятельности клетки при репликации ДНК этот фермент образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, обеспечивает разрыв нитей и раскручивание спирали, необходимые в период репликации. После завершения этих процессов комплекс топоизомеразы I — ДНК распадается, разобщенные и наращенные нити ДНК соединяются. Иринотекан необратимо связывается с комплексом топоизомеразы I — ДНК, в результате чего не происходит диссоциации комплекса, не восстанавливается нормальная структура ДНК, прекращаются жизненно важные для клетки процессы копирования и реализации генетической информации, что в конечном итоге вызывает гибель клетки путем апоптоза. Действие иринотекана проявляется в клетках, находящихся в фазе синтеза ДНК (S-фаза клеточного цикла)

и фазе  $G_1/S$ ; поэтому иринотекан относится к циклоспецифическим ЛС.

Из группы **противоопухолевых антибиотиков** самостоятельное значение в химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта имеет только **митомидин С**, выделенный из бульонной культуры грибов *Streptomyces caespitosus*. По механизму действия митомидин С может быть отнесен к би- и трифункциональным алкилирующим агентам. Препарат алкилирует нити ДНК, что приводит к образованию поперечных сшивок, одиночных и двойных разрывов ДНК и нарушению синтеза ДНК. В высоких концентрациях митомидин С ингибирует также синтез РНК и белков. Митомидин С действует на клетки, находящиеся в  $G_1$  (особенно поздней  $G_1$ ) и S-фазах клеточного цикла.

Важное значение в противоопухолевой химиотерапии за последние 15 лет приобрели комплексные соединения платины, имеющие специфический механизм действия и относящихся по общей классификации противоопухолевых препаратов в группу “разные препараты”.

Одно из этих ЛС — оксалиплатин — эффективен при раке толстой кишки. Мишенью для действия оксалиплатина, как и других производных платины, в клетке является непосредственно ДНК. Под действием этих ЛС образуются внутри- и межнитевые сшивки ДНК, что приводит к нарушению структуры ДНК, блокированию ее репликации и клетки. Этот эффект обусловлен водными производными оксалиплатина, образующимися при его биотрансформации, и в первую очередь — свободной платиной.

Вышеописанные ЛС являются основными для химиотерапии опухолей органов пищеварения, поскольку обладают определенной эффективностью при этих опухолях при применении в виде моноте-

рапии. В то же время их активность не ограничивается исключительно этими опухолями; они широко применяются в терапии многих других злокачественных новообразований (рак молочной железы, яичников, легкого, мочевого пузыря и др.).

Современная химиотерапия — это, как правило, полихимиотерапия, т.е. одновременное (или последовательное в рамках одного цикла) применение двух и более цитостатиков. Описанные выше ЛС используются при разработке схем комбинированной химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта, в том числе как базовые для сочетания с ЛС разных групп, которые не обладают существенной эффективностью при этих опухолях при самостоятельном применении, но могут усиливать эффективность базовых ЛС за счет различных синергетических процессов.

В схемы комбинированной химиотерапии опухолей пищеварительного тракта часто включаются противоопухолевые антрациклиновые антибиотики, в первую очередь **доксорубицин**.

Доксорубицин впервые выделен более 30 лет назад в Италии из культуры мутантного штамма гриба *Streptomyces peucetius subsp. caesiis*.

Механизмы цитотоксичности доксорубицина разнообразны, что вероятно и обуславливает его высокую противоопухолевую эффективность при многих опухолях. Основной мишенью для действия доксорубицина (как и для всех антрациклиновых антибиотиков) в клетке является молекула ДНК. Доксорубицин образует комплекс с ДНК путем интеркаляции между парами азотистых оснований, что приводит к нарушению матричной активности ДНК в процессе репликации и транскрипции в результате образования стабильного комплекса антибиотик-ДНК. Кроме того, в результате ферментативного преобразования в клет-

ке образуются высокоактивные свободные радикалы, вызывающие разрывы в цепи ДНК, препятствующие митозу. Под влиянием доксорубицина отмечается также ингибирование синтеза белков, в том числе ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, ДНК-зависимой РНК-полимеразы, топоизомеразы II. Имеются данные, что антрациклины обладают способностью хелатообразования с различными металлами (медь, цинк, железо); некоторые из таких хелатных соединений обладают цитотоксичностью, что также может вносить определенный вклад в суммарный цитотоксический эффект доксорубицина. ЛС действует на протяжении всего клеточного цикла, в том числе в интерфазе, т.е. относится к циклонеспецифическим цитостатикам.

В некоторые схемы комбинированной химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта включаются другие, помимо оксалиплатина, производные платины (цисдиаминдихлорплатина и др.) Механизм цитотоксического действия этих ЛС аналогичен механизму действия оксалиплатина, различия в химической структуре отразились на спектре противоопухолевой активности и токсичности. Эти ЛС, в отличие от оксалиплатина, не эффективны в монотерапии рака желудочно-кишечного тракта, однако с успехом применяются при других опухолях (рак яичников, яичек, легкого), при которых оксалиплатин практически не используется.

В комбинированной химиотерапии некоторых злокачественных опухолей используется ЛС из группы веществ природного происхождения — полусинтетическое производное алколоида подофиллотоксина (VP-16).

Мишенями для цитотоксического действия VP-16 в клетке являются топоизомераза II и система клеточных микротрубочек, образующих цитоскелет клет-

ки и участвующих в процессе митоза, образуя митотическое веретено. Топоизомераза II выполняет в клетке ту же функцию, что и топоизомераза I, т.е. ответственна за третичную структуру ДНК. Однако в отличие от топоизомеразы I, которая действует на протяжении всей S-фазы, топоизомераза II включается в процесс синтеза ДНК только в самый ранний и поздний периоды S-фазы. Подобно иринотекану, VP-16 препятствует диссоциации комплекса топоизомеразы-ДНК и тем самым ингибирует синтез ДНК. VP-16 действует также на клетки, находящиеся в M-фазе (митоз) жизненного цикла клетки, выступая в роли митотического яда. Под действием VP-16 в клеточном ядре нарушается процесс полимеризации белка тубулина, необходимый для сборки микротрубочек, не происходит образования митотического веретена, готовая к митозу клетка не делится и гибнет. Еще одним возможным механизмом противоопухолевого действия VP-16 считается образование в клетке цитотоксических свободных радикалов.

**Специфические фармакологические эффекты** всех цитостатиков, несмотря на различия в механизмах действия, одинаковы и объединяются общим термином “противоопухолевая активность” (“противоопухолевая эффективность”). В экспериментах *in vitro*, в опытах *in vivo*, при лечении больных эти ЛС вызывают прекращение или замедление пролиферации опухолевых клеток, регрессию опухоли вплоть до полного исчезновения. В опытах на животных применение цитостатиков может продлевать жизнь животным с перевиваемыми, спонтанными, индуцированными опухолями, включая полное излечение. Характер и выраженность этих эффектов зависят от типа опухолевых клеток, интенсивности их деления, размера и био-

химических особенностей опухолей, длительности их развития и ряда факторов, определяющих взаимоотношения “опухоль—организм”.

Фармакологические эффекты воздействия цитостатиков на нормальные (неопухолевые) ткани и органы обуславливают развитие различных побочных явлений при их применении.

## Фармакокинетика

Некоторые фармакокинетические параметры описанных выше ЛС представлены в **таблице 26.2**.

**5-фторурацил.** После внутривенного введения 5-фторурацил широко распределяется в тканях (опухоль, слизистая кишечника, костный мозг, печень и др.) и внеклеточной жидкости. Время полувыведения из плазмы составляет 8—22 минуты; через 3 часа препарат в плазме не определяется. Несмотря на ограниченную растворимость в липидах, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость и ткань мозга. В исследованиях на животных и людях установлена более высокая и более длительная концентрация ЛС и его метаболитов в опухоли по сравнению с окружающими тканями. С мочой выделяется в неизмененном виде 7—20% введенного препарата в течение 6 часов после введения, причем 90% этого количества выделяется в течение первого часа. Конечные продукты метаболизма 5-фторурацила (углекислый газ, мочевины, альфа-фтор-бета-аланин) выделяются с мочой в течение 9—10 часов после его однократного внутривенного введения. С желчью выделяются следовые количества введенного 5-фторурацила.

**Нуклеозид 5-фторурацила** всасывается из кишечника при пероральном

**Таблица 26.2** Некоторые фармакокинетические показатели цитостатиков

Препарат	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	Связывание с белками плазмы	Исчезновение из плазмы (T <sub>1/2</sub> )	Выведение с мочой	Выведение с калом
5-фторурацил	3 ч	—	—	8—22 мин	7—20%	Следы
Нуклеозид 5-фторурацила	30 мин	—	—	10—20 мин	15—25%	Нет
Капецитабин	1,5—2 ч	2,7—4,0 мкг/мл	54%	0,6—0,9 ч	84—96%	2,6%
Гемцитабин	—	—	Незначительно	32—94 мин	10%	—
Ралтитрексед	—	656 нг/мл	93%	—	50%	15%
Митомицин С	—	2,4—0,52 мкг/мл	—	17 мин	10%	—
Иринотекан	—	—	65%	12 мин	20—35%	—
Оксалиплатин	2 ч	1,21 мкг/мл	—	0,28 ч	54%	3%
Цисдиаминди- хлорплатина	—	—	90%	25—49 мин	70—90%	—
Доксорубин	—	—	—	10 мин	5—10%	40—50%
VP-16	1—2 ч	—	90%	1,5 ч	40—60%	16

— нет данных

приеме, однако его всасывание неполно и вариабельно из-за потерь при “первом прохождении” через печень. ЛС интенсивно проникает в большинство тканей и жидкостей, включая ЦНС и спинномозговую жидкость. После внутривенного введения выводится из плазмы биэкспоненциально с временем полувыведения в первую фазу 10—20 минут (первые 30 минут) и 20 часов в последующем. С мочой в неизменном виде выделяется менее 15% введенной дозы, в кале ЛС не определяется. При метаболизме нуклеозида 5-фторурацила образуется 5-фторурацил, время полувыведения которого в данном случае существенно больше по сравнению с введением 5-фторурацила и составляет 5 часов, при этом через 24 часа после введения нуклеозида 5-фторурацила в плазме еще содержится 5-фторурацил.

**Капецитабин.** После перорального приема во время еды ЛС быстро в неизменном виде проходит через стенку

кишечника. Всасывание происходит быстро (T<sub>max</sub> — 0,3—3 часа) и хорошо (не менее 70%). Максимальная концентрация капецитабина в плазме обнаруживается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Если ЛС принимается натошак, АUC (площадь под кривой “концентрация—время”) увеличивается, время достижения максимальных концентраций сокращается. Снижение концентрации капецитабина и его метаболитов в плазме происходит по экспоненте с T<sub>1/2</sub> 0,6—1,14 часа. Связывание капецитабина с белками плазмы относительно невелико и не зависит от концентрации. Около 96% принятой дозы капецитабина обнаруживалось в моче, при этом основным метаболитом (51—61% введенной дозы) был α-фтор-β-аланин.

Большая часть введенной дозы (84%) обнаруживалась в моче в течение первых 12 часов после приема препарата. Выведение с калом за этот период было незначительным (2,6%).

**Гемцитабин** после внутривенного введения быстро выводится из организма с мочой в виде неактивного метаболита 2'-дезоксид-2',2'-дифторуридина. Незначительное ЛС обнаруживается в моче в количествах менее 10% от введенной дозы. Период полувыведения из плазмы и объемное распределение зависят от продолжительности введения. При болюсном введении объем распределения составляет 50 л/м<sup>2</sup>, при длительной инфузии — 370 л/м<sup>2</sup>. При болюсном введении  $T_{1/2}$  составляет 32—94 мин., при длительной инфузии 245—638 минут. Системный клиренс также зависит от пола и возраста больных и колеблется от 30 л/ч/м<sup>2</sup> до 90 л/ч/м<sup>2</sup>.

**Ралтитрексед.** Максимальная концентрация ЛС в крови после однократной кратковременной (15 минут) его инфузии в терапевтической дозе (3 мг/м<sup>2</sup>) составляет в среднем 656 нг/мл. Ралтитрексед быстро связывается с белками плазмы, медленно выводится в основном с мочой (около 50% введенной дозы) и калом (15%).

**Иринотекан.** Кинетика исчезновения ЛС из плазмы после внутривенного введения не зависит от дозы; кривая элиминации из плазмы имеет двух- или трехфазный характер со средним  $T_{1/2}$  в первой фазе (при трехфазной модели) 12 минут. Среднее  $T_{1/2}$  для элиминации из плазмы в целом 8,3 часа при инфузии ЛС в течение 30 минут. Максимальная концентрация активного метаболита SN-38 в плазме имеет 2 пика — через 30 минут и 2 часа после введения иринотекана. С белками плазмы связывается 95% метаболита SN-38, среднее время элиминации SN-38 из плазмы составляет 10,2 часа. С мочой за 24 часа выводится в среднем 19,9% иринотекана и 0,25% SN-38. Клиренс иринотекана происходит с постоянной скоростью 15 л/ч/м<sup>2</sup>. Основным механизмом клиренса SN-38 явля-

ется конъюгация с помощью фермента глюкоронилтрансферазы с образованием глюкоронида SN-38, который выделяется с мочой и желчью (калом).

**Митомицин С.** В желудочно-кишечном тракте препарат практически не всасывается. Введенный внутривенно митомицин С быстро выводится из плазмы: после болюсного введения в дозе 30 мг концентрация ЛС снижается на 50% за 17 минут. Максимальная концентрация ЛС в плазме после введения 30 мг составляет 2,4 мкг/мл, 20 мг — 1,7 мкг/мл и 10 мг — 0,52 мкг/мл. Скорость клиренса обратно пропорциональна максимальной концентрации в плазме. Предполагается, что это связано с тем, что насыщающие концентрации ингибируют механизмы распада препарата ЛС. С мочой в неизменном виде выводится примерно 10% введенной терапевтической дозы, при этом за первые 4 часа выводится 4,3—3,8% введенной дозы. При повышении дозы процент выделяемого неизменного ЛС возрастает.

**Оксалиплатин.** Через 2 часа после болюсного внутривенного введения в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатин в плазме не определяется. При 2-часовой инфузии той же дозы к концу введения в плазме определяется 15% введенного ЛС. Оксалиплатин быстро распределяется в тканях; объем распределения составляет  $330 \pm 40,9$  л. Образующаяся при биотрансформации оксалиплатина свободная платина почти полностью связывается альбуминами и выводится с мочой в течение первых 48 часов. Клиренс ее составляет  $17,55 \pm 2,18$  л/ч. Оксалиплатин экскретируется преимущественно почками; к 5-му дню с мочой в неизменном виде выделилось примерно 54% введенной дозы, с калом менее 3%. При почечной недостаточности уменьшаются клиренс (до 8,04—11,86 л/ч) и объем распределения (до 204,9—277,1 л). Не отмечено

ухудшения функций почек при введении оксалиплатина в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели больным со сниженным клиренсом креатинина (12—17 мл/мин).

**Доксорубин.** После внутривенного введения ЛС быстро распределяется в разных тканях, плазменный клиренс составляет 0,9 л/мин. Уже через 30 секунд доксорубин обнаруживается в печени, легких, сердце и почках. Доксорубин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает измеряемых концентраций в ЦНС. Снижение концентрации доксорубина и его метаболитов в плазме имеет трехфазный характер. В первую фазу он быстро метаболизируется, как предполагают, вследствие эффекта “первого пассажа через печень”. Период полувыведения в эту фазу составляет 10 минут. Время полувыведения во 2-ю фазу составляет 1—3 часа. В целом “время полужизни” ЛС в плазме равняется 30—40 часам. Основным путем выведения доксорубина из организма является экскреция с желчью; с калом в течение первых 7 дней после введения выделяется 40—50% введенной дозы. С мочой за первые 5 суток выводится 5—10% введенной дозы. Большая часть ЛС, экскретируемая в течение первых 24—48 часов, обнаруживается в форме доксорубина и основного метаболита доксорубинола; через 48 часов в моче обнаруживаются, главным образом, сульфаты и глюкорониды.

**VP-16.** ЛС хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме; биодоступность составляет 50—90%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—2 часа. Кажущийся объем распределения составляет примерно 1/3 от массы тела. Элиминация из плазмы происходит в 2 фазы —  $T_{1/2}$  первой фазе равно 1,5 часам, во второй — 4—11 часам. Общий клиренс — 16—36 мл/мин/м<sup>2</sup>. ЛС проникает

через гематоэнцефалический барьер, в опухоли мозга появляется быстрее, чем в здоровой ткани. С мочой в течение первых 48—72 часов после однократного болюсного введения выводится 40—60%, из них 15% в форме метаболитов. С калом за это время выводится менее 16% введенной дозы. Выведение ЛС замедляется при почечной недостаточности.

**Цисдиаминдихлорплатина.** После болюсного введения в течение 1—5 минут, быстрой внутривенной инфузии в течение 25 минут, инфузии в течение 1 часа пик концентрации ЛС в плазме и появление свободной платины отмечается немедленно после введения. При более длительных инфузиях (24 часа) концентрация ЛС и платины в плазме постоянно возрастает в течение инфузии с пиком сразу после ее окончания. После внутривенного введения ЛС широко распределяется по жидкостям и тканям организма с наибольшей концентрацией в почках, печени и предстательной железе. Меньшие концентрации обнаруживаются в мочевом пузыре, яичниках, поджелудочной железе, семенниках. Цисдиаминдихлорплатина обнаруживается также в тканях толстого и тонкого кишечника, надпочечников, сердца, легких лимфатических узлов, щитовидной железы, тимуса, головного мозга, яичников и матки. Отмечена способность цисдиаминдихлорплатины сохраняться в тканях длительное время после окончания лечения. На протяжении более 6 месяцев после последнего введения препарата он обнаруживался в измеряемых концентрациях в разных тканях. Цисдиаминдихлорплатина быстро и интенсивно связывается с тканевыми и плазменными белками, причем связывание возрастает со временем и через несколько часов после введения менее 2—10% ЛС остается в плазме в несвязанном виде. После болюсного введения уровень цисдиамин-

дихлорплатины снижается в плазме по двуфазной модели с временем полувыведения в начальную фазу 25—49 минут и 58—73 часа в терминальную. Цисдиаминдихлорплатина выводится преимущественно с мочой, в связи с интенсивным связыванием с белками выведение пролонгированное и неполное — в течение первых 5 суток выделяется 27—43% введенной дозы, при этом за первые 4 часа выводится 17%, за первые сутки 23%. Всего с мочой выводится 70—90% введенного препарата. В кале препарат не определяется.

### Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Злокачественные опухоли органов пищеварительного тракта относятся, по современным представлениям, к новообразованиям с умеренной (рак толстой кишки) или низкой (рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, прямой кишки) чувствительностью к цитостатикам. Химиотерапия этих опухолей носит, как правило, паллиативный характер и практически не приводит к излечению больных. С помощью современных противоопухолевых ЛС у части больных (10–50%) возможно достижение временной полной или частичной регрессии опухоли, продление жизни, получение существенного симптоматического улучшения с повышением качества жизни больных.

Эффективность цитостатиков при опухолях разных органов пищеварения невысока, хотя имеются некоторые различия в чувствительности к цитостатикам разных опухолей.

**При раке пищевода** результаты химиотерапии весьма скромны. Монотерапия может привести к кратковременному объективному улучшению у 10—20% больных и обычно не сопровождается

продлением жизни больных. Разработано несколько схем комбинированной химиотерапии, которые, по данным разных исследований, могут увеличить процент частичной регрессии опухоли до 40%, но также не продлевают жизнь больных. Эти схемы обычно включают в разных сочетаниях 5-фторурацил, доксорубин, цисдиаминдихлорплатину.

Химиотерапия может применяться в сочетании с лучевой терапией, что приводит к повышению ее эффективности, вплоть до полной регрессии опухоли у 10—20% больных.

Эффективность монотерапии рака желудка не превышает 15—20%, причем это, как правило, лишь частичные ремиссии длительностью не более 4—5 месяцев. Влияния на выживаемость больных эти результаты не оказывают. Для монотерапии обычно применяются фторированные пиримидины и митомицин С, а в схемах комбинированной химиотерапии их сочетают с антрациклиновыми антибиотиками, препаратами платины, подофиллотоксином.

Основными ЛС, применяемыми для монотерапии **рака толстой кишки**, являются фторированные пиримидины, в первую очередь 5-фторурацил в сочетании с кальция фолином, иринотекан и оксалиплатин. Эффективность этой терапии не превышает 25%, эффект обычно проявляется в виде частичных ремиссий без существенного продления жизни больных.

Разрабатываются схемы комбинированной химиотерапии, в которых в качестве базовых ЛС используются фторированные пиримидины, сочетающиеся с более новыми иринотеканом и оксалиплатином.

**Рак прямой кишки** мало чувствителен к современным цитостатикам; улучшения результатов лечения наблюдали при сочетании фторированных пиримидинов



с лучевой терапией, которая более эффективна при этой опухоли.

**Рак поджелудочной железы** традиционно считался опухолью нечувствительной к цитостатикам. Обычно для лечения этих опухолей применяли фторированные пиримидины, хотя эффективность этой терапии была очень низкой. В последние годы ЛС выбора для лечения рака поджелудочной железы стал гемцитабин, применение которого сопровождается объективным эффектом у 20% больных при существенном симптоматическом эффекте и улучшении качества жизни больных. Исследуется эффективность сочетания гемцитабина с 5-фторурацилом и кальция фолинатом.

**Рак печени** (гепатоцеллюлярный, холангиоцеллюлярный), **рак желчного пузыря** относятся к опухолям нечувствительным к современным цитостатикам. Для симптоматической терапии возможно применение фторированных пиримидинов и их сочетаний с антрациклиновыми антибиотиками. При изолированном поражении печени возможно внутриартериальное введение цитостатиков в печеночную артерию и ее ветви, а также в сочетании с эмболизацией сосудов печени.

**Переносимость, побочные эффекты, токсичность** и методы контроля за терапией.

Все цитостатики являются веществами с высокой биологической активностью. Отсутствие избирательного действия на опухоль приводит к воздействию ЛС на многие нормальные органы и ткани, в первую очередь те, для которых характерен высокий пул быстро обновляющихся клеток (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, волосные фолликулы и др.). Цитостатики способны повреждать практически все нормальные структуры, хотя многие зарегистрированные при их применении побочные явления относятся к числу редких событий.

Частота и выраженность побочных явлений зависит от типа цитостатика, дозы, схемы и режима введения, предшествующей терапии, общего состояния больных.

Все цитостатики обладают небольшой широтой терапевтического действия, поэтому следует строго соблюдать отработанные в специальных клинических исследованиях разовые и суммарные дозы, режимы введения. Для каждого больного доза должна быть индивидуализирована и рассчитана исходя из площади поверхности тела (расчет ведется на один квадратный метр площади). В схемах комбинированной химиотерапии ввиду возможного усиления токсичности дозы каждого ЛС редуцируются по сравнению с дозами, применяемыми в монотерапии.

Противоопухолевая химиотерапия — это, как правило, многоцикловое и многокурсовое лечение. При проведении каждого очередного цикла или нового курса лечения (2-я, 3-я линии терапии) следует учитывать переносимость и побочные явления во время предшествующего лечения и при необходимости проводить корректировку разовых и суммарных доз.

Важное значение для переносимости лечения имеет общее состояние больных. Больным, находящимся в тяжелом общем состоянии вследствие распространенного опухолевого процесса (кахексия, раковая интоксикация), из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний (некомпенсированная сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет и др.), при нарушении функций печени и почек химиотерапия противопоказана, т.к. она не только неэффективна в таких ситуациях, но может привести к серьезным токсическим эффектам, вплоть до фатального исхода.

Наиболее характерным и присущим почти всем цитостатикам побочным эффектом их действия является **угнетение**

**гемопозза**, проявляющееся лейкопенией (нейтропенией), тромбоцитопенией, анемией. Частота и выраженность этих явлений зависят от величины разовых и суммарных доз цитостатика. Миелосупрессия является основным дозолимитирующим фактором для большинства цитостатиков. При появлении признаков угнетения кроветворения (число лейкоцитов ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин ниже 80—90 г/л) введение ЛС следует прекратить до нормализации показателей периферической крови. Эти же параметры являются противопоказанием для начала терапии или проведения очередного цикла.

Небольшая и умеренная лейкопения и тромбоцитопения (I—II степени по критериям CTC-NCIC), как правило, носят кратковременный характер, купируются самостоятельно, не требуют применения специального лечения и редукции доз при последующих циклах. Более выраженное и тяжелое угнетение гемопозза (III—IV степени) может вести к серьезным осложнениям — развитию инфекции вплоть до сепсиса, геморрагическому синдрому, нарушению функций паренхиматозных органов вследствие глубокой анемии. Особенно опасна так называемая фебрильная нейтропения — сочетание глубокой нейтропении (менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) с лихорадкой (температура тела выше  $38,5^\circ\text{C}$ ). Такие состояния требуют интенсивной и часто незамедлительной терапии — применение колониестимулирующих факторов, антибиотиков, переливания тромбоцитарной и эритроцитарной массы. В каждом таком случае должен индивидуально решаться вопрос о целесообразности и возможности продолжения лечения (проведения очередного цикла), условиях его проведения (степень снижения доз, профилактическое применение колониестимулирующих факторов).

Из описанных выше цитостатиков наиболее сильно действуют на гемопозз фторированные пиримидины, антрациклиновые антибиотики, гемцитабин, подофиллотоксин. Оксалиплатин и цисдиаминдихлорплатина редко вызывают лейкопению и тромбоцитопению, однако выраженная анемия при их применении встречается довольно часто.

Миелосупрессивный эффект цитостатиков реализуется обычно в ближайшее время после введения препарата (7—12-й день). Появление признаков угнетения гемопозза возможно и в более поздние сроки.

В процессе лечения всеми цитостатиками требуется регулярный (не реже одного раза в неделю) контроль периферической крови с включением в анализ крови подсчет лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Контроль за показателями крови в ряде случаев необходимо продолжать длительное время — до 3—6 недель после окончания введения ЛС.

Характерными почти для всех цитостатиков являются токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, вплоть до анорексии). Степень выраженности этих симптомов различна для разных ЛС. Фторированные пиримидины вызывают умеренную тошноту, реже рвоту и довольно часто (до 40% больных) диарею, которая обычно появляется после введения достаточно большой суммарной дозы (более 4—5 граммов за один цикл). Наиболее сильным среди всех цитостатиков эметогенным эффектом обладает цисдиаминдихлорплатина, инфузии которой, как правило, сопровождаются многократной, иногда длящейся несколько дней неукротимой рвотой.

Механизм развития рвоты в ответ на введение цитостатиков в настоящее время связывают с выбросом серотонина (5НТЗ) из энтерохромафиноподобных

клеток в слизистой тонкого кишечника, что ведет к раздражению афферентных волокон блуждающего нерва и освобождению серотонина в области дна IV желудочка головного мозга. На эту зону цитостатики оказывают и прямое действие при поступлении сюда с кровью. Связывание серотонина с рецептором в этой зоне ведет к активации рвотного центра в ретикулярной формации мозжечка, возбуждению эфферентных волокон блуждающего нерва и, как следствие, возникновению ощущения тошноты и рвотного рефлекса.

Исходя из этого механизма развития рвоты при применении цитостатиков разработаны и широко применяются антиэметогенные ЛС — ингибиторы рецепторов 5НТЗ (трописетрон, ондансетрон, гранисетрон). Внутривенное и пероральное применение этих ЛС до и после введения цитостатиков может предупреждать, уменьшать и купировать тошноту и рвоту. Усиливает действие этих ЛС их сочетание с дексаметазоном.

Кроме того, для уменьшения эметогенного эффекта цитостатиков используют метоклопрамид, антигистаминные ЛС, производные фенотиазина и др.

Наиболее выраженную среди всех цитостатиков диарею вызывает иринотекан, для которого это побочное явление становится основным дозо-лимитирующим фактором. При применении иринотекана диарея может появиться сразу после введения препарата или спустя несколько дней. В первом случае она является одним из проявлений холинэргического синдрома, присущего иринотекану, во втором, как и в случае фторированных пиримидинов, результатом поражения цитостатиком слизистой и нормальной микрофлоры кишечника. Интенсивность диареи, вызываемой цитостатиками, колеблется от одно-трехкратного жидкого стула в течение суток до

длительного многократного профузного поноса с кровавистым содержимым и развитием некротической энтеропатии.

Для купирования диареи используют лоперамид, колибактерин, бифидубактерин и т.п. Антибиотики противопоказаны, т.к. ведет к усилению дисбактериоза.

При выраженной (III—IV степень) рвоте и диарее необходима борьба с обезвоживанием и потерей электролитов (введение жидкостей, растворов солей и т.п.), соответствующая диета.

Результатом токсического действия цитостатиков на слизистую полости рта является **стоматит**, который может возникать при применении всех цитостатиков, особенно часто при лечении фторированными пиримидинами. Выраженность стоматита может колебаться от умеренной эритемы слизистой полости рта и глотки до развития некротических поражений. При проведении химиотерапии необходимы самоконтроль полости рта больным и регулярный осмотр врачом. При появлении болезненной эритемы, афт лечение следует прекратить до полного заживления слизистой. При применении фторированных пиримидинов возможно развитие эзофагита.

Многие цитостатики оказывают токсическое действие на кожу и ее придатки. Для большинства цитостатиков характерно развитие алопеции, связанное с подавлением пролиферации клеток волосяных фолликулов. Степень алопеции колеблется от поредения волос до тотальной алопеции (исчезновение волосяного покрова всех частей тела). Особенно часто (почти у всех больных) тотальная алопеция развивается при применении доксорубина; при применении других цитостатиков она отмечается у 10—50% больных.

Алопеция имеет обратимый характер. После прекращения лечения начинается рост волос вплоть до полного восста-

новления волосяного покрова через 3—6 месяцев.

Побочные явления со стороны кожи чаще всего носят характер аллергической реакции (эритема, сыпь, кожный зуд) и возможны при применении любого цитостатика. При лечении капецитабином довольно часто (примерно в 35% случаев) возникает избирательная десквамация, отек, гиперемия кожи стоп и кистей (так называемый ладонно-подошвенный синдром). Изредка этот синдром развивается при применении других фторированных пиримидинов.

Другими сравнительно редкими проявлениями токического действия цитостатиков на кожу являются гиперпигментация, фотосенсибилизация, изменение ногтей, отмечаемые чаще всего при лечении 5-фторурацилом.

**Кардиотоксичность** характерна для антрациклиновых антибиотиков (частота до 7—15%); при применении других цитостатиков отмечается редко. Кардиотоксическое действие доксорубина и других антрациклинов связывают с образованием в миокарде активных свободных гидроксильных радикалов, токсически действующих на миоциты. Кардиотоксичность проявляется развитием кардиомиопатии с устойчивой к обычным методам лечения застойной сердечной недостаточностью. Факторами риска развития кардиотоксичности при применении доксорубина являются возраст больных (более опасно для больных старше 60 лет), наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и, самое главное, суммарная доза ЛС, которая не должна превышать 550 мг/м<sup>2</sup>.

В качестве специфического кардиопротектора кардиотоксичности доксорубина используется производное этилендиаминтетрауксусной кислоты (ICRF — 187). Механизм действия ICRF-187 обусловлен тем, что это соединение обладает

свойствами хелатора металлов, что позволяет его метаболитам после проникновения в миокард связывать железо, уменьшая образование комплекса “доксорубин—железо”, и тем самым препятствовать появлению свободных радикалов кислорода, повреждающих сердечную мышцу.

К числу серьезных осложнений от применения некоторых цитостатиков относится **нейротоксичность**. Среди описанных выше ЛС наиболее часто (до 50% больных) это побочное явление отмечается при применении препаратов платины. Проявлениями нейротоксичности являются периферическая нейропатия (парестезии, миалгии, двигательная слабость), нарушение слуха (ототоксичность) (при лечении цисдиаминдихлорплатиной), дизестезия периоральной области и фаринго-ларингеального тракта, возникающие или обостряющиеся под действием холода (при лечении оксалиплатином). Специфического антидота и метода лечения этих осложнений пока нет.

Гепатотоксичность принципиально возможна при лечении любым цитостатиком, но чаще всего она возникает при применении фторированных пиримидинов и проявляется повышением уровня трансаминаз и реже небольшой гипербилирубинемией, которые обычно купируются при прекращении введения ЛС или снижения доз.

Серьезным побочным эффектом ряда цитостатиков является нефротоксичность, связанная с поражением проксимальных, реже дистальных канальцев и гломерул. Поражение почечных канальцев обусловлено реабсорбцией высоких концентраций цитостатиков и их метаболитов из гломерулярного фильтрата. Наибольшей потенциальной нефротоксичностью обладает цисдиаминдихлорплатина, применение которой требует регулярного (перед каждым введением)

контроля уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Для предупреждения нефротоксичности при лечении цисдиаминодихлорплатиной разработаны специальные режимы применения этого ЛС, заключающиеся в обильно пре- и постинфузионной гипергидратации изотоническим раствором хлорида натрия и пролонгацией внутривенных инфузий до нескольких часов. При развитии явлений нефротоксичности проводится стандартное противоуремическое лечение.

Внутривенное введение многих цитостатиков (наиболее часто при применении доксорубина, митомицина С) приводит к реакциям со стороны вен (флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз), обычно после многократного введения цитостатиков в одну и ту же вену. Клинические проявления токсического действия цитостатиков на вены разнообразны — от болей по ходу вены уже во время инъекции до подострых флебитов, тромбофлебитов с исходом в облитерацию вен. Отмечается пигментация кожи по ходу сосудов проксимальнее места введения.

Профилактика этих осложнений заключается во введении препаратов в максимально допустимых низких концентрациях, капельное введение в большом количестве жидкости, “промывание вены” после инъекции изотоническим раствором хлорида натрия. Следует избегать повторного введения ЛС в одну и ту же вену.

Лечение флебитов и тромбофлебитов, вызванных введением цитостатиков, не отличается от стандартной терапии этих заболеваний.

Ряд цитостатиков обладает значительным местнораздражающим действием. Очень серьезным осложнением при введении таких цитостатиков является экстравазация, вызванная либо пропотеванием препарата через стенку вены, либо случайным введением препарата вне ве-

ны в подкожную клетчатку. Клинически это осложнение начинается с появления болей в месте экстравазации с последующим развитием эритемы, отека, пузырей, некроза кожи с образованием глубоких язв вплоть до обнажения мышц и сухожилий. Язвы, вызванные экстравазацией цитостатиков, практически не заживают, единственным способом их закрытия является трансплантация кожи. Особенно глубокие поражения наблюдаются при экстравазации доксорубина.

При появлении болей в месте инъекции во время введения ЛС следует немедленно прекратить инъекцию, удалить иглу, провести обкалывание места инъекции изотоническим раствором хлорида натрия, гепарином, гидрокортизоном, приложить лед, аппликации мазями с гидрокортизоном и ДМСО.

Применение ряда цитостатиков (в частности, гемциабина) сопровождается развитием так называемого гриппоподобного синдрома (лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения), которые обычно развиваются через несколько часов после введения препарата и длятся 1—2 суток.

Специфическим для иринотекана является развитие холинэргического синдрома, который возникает вскоре после инъекции препарата (не позже 24 часов) и проявляется повышенной потливостью, слезотечением, слюнотечением, расстройством зрения, поносом, болями в животе. Все эти симптомы быстро купируются введением атропина (0,25 мг подкожно).

Почти все цитостатики являются мощными иммунодепрессантами и при их применении возможно угнетение систем иммунитета с вытекающими отсюда последствиями.

Вышеописанные побочные эффекты являются типичными для этих ЛС и встречаются достаточно часто (не ме-

нее чем у 5—10% больных). Как уже отмечалось, цитостатики могут приводить к токсическим эффектам со стороны любых органов и систем. Однако большинство побочных явлений, помимо описанных, по результатам многолетнего применения ЛС встречаются исключительно редко, в виде единичных случаев. Описаны такие редкие проявления токсичности цитостатиков как конъюнктивит и слезотечение (5-фторурацил, доксорубин), нарушение зрения (цисдиаминдихлорплатина, 5-фторурацил, митомицин С), сердечно-сосудистые нарушения — инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз мелких сосудов (цисдиаминдихлорплатина, 5-фторурацил), анафилактические реакции, дуодениты, язвы двенадцатиперстной кишки (5-фторурацил), психические нарушения (дезориентация, спутанность сознания, атаксия, эйфория), микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемцитабин, митомицин С), одышка, бронхоспазм, развитие интерстициальной пневмонии (гемцитабин, 5-фторурацил, митомицин С).

Большинство противоопухолевых ЛС обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами, и поэтому их применение не рекомендуется беременным женщинам и в период кормления грудью.

## Взаимодействия

Как уже отмечалось, современная химиотерапия опухолей — это комбинированная химиотерапия, т.е. сочетание нескольких разных противоопухолевых ЛС. При этом, наряду с усилением противоопухолевого эффекта, может возрастать токсичность лечения, что обычно учитывается при отработке каждой новой схемы комбинированной химиотера-

пии, в первую очередь снижением доз до приемлемого уровня токсичности. Усиление токсичности может наблюдаться при сочетании цитостатиков с облучением.

При сочетании нескольких цитостатиков не разрешается смешивать их в одном шприце (флаконе).

Возможно развитие неблагоприятных для больного реакций при взаимодействии в организме цитостатиками с другими ЛС, применяемыми по другим, нежели рак, показаниям (сопутствующие заболевания, симптоматическое лечение и т.п.). Следует отметить, что таких нежелательных сочетаний описано немного.

Нефротокическое действие цисдиаминдихлорплатины может усиливаться при одновременном применении с аминогликозидными антибиотиками (гентамицин, канамицин, стрептомицин). Ототоксический эффект цисдиаминдихлорплатины возрастает при одновременном использовании с клубочковыми диуретиками. Одновременное применение цисдиаминдихлорплатины и противосудорожных ЛС может снижать их концентрацию в плазме ниже терапевтической. Во время лечения цисдиаминдихлорплатиной может повышаться уровень мочевой кислоты в крови, что требует коррекции дозы противоурицевических ЛС, принимаемых этими больными. Не рекомендуется принимать аминофеназон, фенилбутазон, сульфонамид и аллопуринол до и во время лечения 5-фторурацилом. Не следует принимать нуклеозид 5-фторурацила с некоторыми антибактериальными и противовирусными ЛС. Показано, что метронидазол и циметидин ингибируют метаболизм нуклеозида 5-фторурацила, увеличивают его концентрацию в плазме, длительность действия и токсичность. Нуклеозид 5-фторурацила несовместим также с диазепамом. Эффект ралтитрекседа ослабляют фо-

лиевая кислота и витаминные ЛС, ее содержащие. Нельзя смешивать доксорубин с гепарином из-за возможного выпадения осадка.

В связи с иммунодепрессивными свойствами цитостатиков не рекомендуется проводить во время химиотерапии вакцинацию живыми и убитыми вирусами, поскольку она может оказаться неэффективной. Проведение вакцинации возможно спустя несколько месяцев (до 1 года) после окончания лечения.

### Литература

1. Блохин Н.Н., Преводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1984; 303 с.
2. Гаузе Г.Ф., Дудник Ю.В. Противоопухолевые антибиотики. М.: Медицина, 1987; 173 с.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио-и гормонотерапии злокачественных опухолей М.: Медицина.1983; 224 с.
4. Гершанович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. С.-Петербург: Сотис, 1999; 143с.
5. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медгиз, 1962; 464 с.
6. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. Под ред. Н.И. Преводчиковой. М., 2000; 384 с.
7. Энциклопедия лекарств. 9-й выпуск. М.: ООО"РЛС-2002", 2002; 1503 с.
8. Cancer Medicine. v.1—3<sup>rd</sup> ed., Ed. by J.F. Holland et al. Philadelphia, J.B. Lippincot Company, 1993.
9. New Antimetabolites in Cancer Chemotherapy and their Clinical Impact. Guest ed. S.Bkaye. British J. Cancer. 1998; v. 78 (Supplement 3), 40 p.
10. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. A.G.Gilman, L.S.Goodman, A.Gilman. New York. 1980; 1841 p.

# Глава 27. Диуретики

## Указатель описаний ЛС

### Калийсберегающие:

Амилорид  
Спинолактон  
Триамтерен

### Петлевые:

Буметанид  
Торасемид\*  
Фуросемид  
Этакриновая кислота

### Тиазидные и им подобные:

Гидрохлоротиазид  
Индапамид  
Клопамид  
Хлорталидон

Диуретики (мочегонные средства) — это ЛС, которые, оказывая прямой эффект на почечные структуры, угнетают реабсорбцию натрия и воды и, как следствие, увеличивают выделение жидкости из организма.

Данные ЛС широко используются в лечении различных заболеваний внутренних органов. Сфера клинического применения диуретиков в гастроэнтерологической практике охватывает главным образом больных с отечно-асцитическим синдромом на фоне цирротического поражения печени. Принимая во внимание сложный патогенез развития отеков при данном заболевании, в лечении используются диуретики различных фармакологических групп: антагонисты рецепторов альдостерона (спинолактон), калийсберегающие, петлевые, а также тиазидные диуретики.

Ингибиторы карбоангидразы не нашли широкого применения, так как при циррозе печени подавление этими ЛС реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце компенсируется усилением ее в дистально расположенных сегментах канальцев. Кроме того, при данном заболевании терапия ингибиторами карбоангидразы сопровождается высоким риском побочных эффектов, в частности печеночной энцефалопатии.

Диуретики классифицируются по различным характеристикам: механизму и месту действия, химической структуре, выраженности диуретического эффекта (табл. 27.1).

## Механизм действия

Действие диуретических ЛС при циррозе печени не сводится только к влиянию на почечные структуры, а распространяется и на внепочечные механизмы регуляции водно-электролитного баланса. Вмешательство диуретиков в эти процессы носит многоуровневый характер и реализуется следующим образом.

- На уровне клеточных мембран — диуретики регулируют их проницаемость, функции внутриклеточных белков-переносчиков и электрохимические процессы ионного транспорта.



**Таблица 27.1 Классификация диуретиков**

Фармакологические группы	Основные представители	Локализация действия	Выраженность диуретического эффекта	Механизм действия	Химическая структура
Калий-сберегающие — антагонисты альдостерона	Спиронолактон	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабые (повышение экскреции Na на 5% и менее)	Антагонист альдостерона	Стероидное соединение
Калий-сберегающие диуретики — блокаторы натриевых каналов	Триамтерен, амилорид	То же	То же	Блокада натриевых каналов эпителия почек	Несульфонамидные соединения разной структуры
Петлевые диуретики	Фуросемид, этакриновая к-та, буметмид, пеританид	Восходящая часть петли Генле	Мощные (на 15—25% повышают экскрецию Na)	Ингибиторы натрий-калий-хлорного транспорта	Сульфонамидные производные*
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлортиазид, хлорталидон, клопамид, индапамид	Дистальный каналец	Умеренные (на 5—10% повышают экскрецию Na)	Ингибиторы натрий-хлорного транспорта	Сульфонамидные тиазидные и нетиазидные производные

\* За исключением этакриновой кислоты

- На уровне отдельного нефрона — влияние на фильтрационную загрузку нефрона, транспортную функцию различных его сегментов.
- На почечном уровне — влияние на внутривисцеральную гемодинамику, межнефронные взаимоотношения, активность тканевых составляющих нейрогуморальных систем.
- На уровне целостного организма — эффект в отношении системной гемодинамики и водно-электролитного баланса.

Характер вмешательства диуретиков разных групп в обмен натрия и воды имеет специфические черты. Так, спиронолактон и его активный метаболит канренон, обладая стероидной структурой, конкурентно связываются с рецепторами к альдостерону, блокируя, таким образом, биологические эффекты последнего. Действие самого альдостерона раз-

вивается в ядре клетки и заключается в регуляции синтеза специфических белков. Эти белки активируют различные звенья механизма переноса натрия из просвета канальцев в интерстициальное пространство, повышая трансмембранный потенциал, который, в свою очередь, является электродвижущей силой для переноса ионов калия и водорода из клетки в просвет канальцев. Спиронолактон принадлежит к ЛС, обладающим слабым натрийуретическим эффектом. Его действие развивается не сразу, а только через 3—5 дней после начала приема и сохраняется в течение 2—3 дней после окончания приема ЛС.

В качестве калийсберегающих ЛС могут назначаться также диуретики из группы блокаторов натриевых каналов — триамтерен и амилорид. Калийсберегающий и диуретический эффекты обусловлены блокадой мембранных натриевых каналов эпителия, выстилающего конеч-

ную часть дистальных канальцев и собирательные трубочки. Они снижают трансмембранный потенциал, который является важным механизмом в переносе ионов калия, водорода, кальция и магния через мембраны клеток в просвет канальца. Таким образом, триамтерен и амилорид повышают концентрацию натрия в просвете канальцев и снижают потери калия. Однако диуретический эффект ЛС выражен довольно слабо, так как реабсорбционная способность собирательных трубочек ограничена и составляет примерно 2% всего фильтрованного объема солей.

**Петлевые диуретики** являются самыми мощными из применяемых в настоящее время салуретиков, натрий- и диуретические эффекты которых обусловлены торможением реабсорбции электролитов в утолщенной части восходящего колена петли Генле. Они также повышают экскрецию калия, хлора, кальция и магния. Фуросемид и другие петлевые диуретики выражено стимулируют образование ренина, а при снижении объема циркулирующей жидкости вызывают рефлекторную активацию симпатической нервной системы и стимулируют механизмы внутрипочечной барорецепции. Компенсаторное повышение синтеза альдостерона ограничивает дальнейшие потери электролитов и воды.

**Тиазидные и тиазидоподобные диуретики** обладают умеренно выраженным натрийуретическим действием и используются в тех ситуациях, когда необходим длительный по времени, нерезкий диуретический эффект. Эти ЛС действуют на уровне начального отдела дистального извитого канальца и отчасти — на уровне его проксимального отдела. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия, и, как

следствие, снижают реабсорбцию этих ионов в дистальных отделах канальцев. Повышение концентрации натрия в системе собирательных трубочек стимулирует его обмен на калий, что приводит к повышению потерь калия. Длительная терапия тиазидными диуретиками сопровождается повышением активности ренина плазмы.

---

## Фармакокинетика

---

Фармакологические параметры диуретиков значительно различаются (табл. 27.2). Одни ЛС (спиронолактон) после приема внутрь подвергаются биотрансформации с образованием активного метаболита, другие — петлевые, тиазидные — в значительной степени связываются с белком и экскретируются главным образом в неизмененном виде. При этом подавляющее большинство диуретических ЛС имеет двойной путь выведения, что имеет значение в обеспечении хорошего уровня безопасности.

Спиронолактон медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта и уже при первом прохождении через печень подвергается выраженной биотрансформации. Сам препарат имеет короткий период полувыведения (1,6 часа), однако период полувыведения его активного метаболита карненона достигает 10—16 часов (по некоторым данным до 24 ч), что удлиняет биологический эффект спиронолактона.

Фармакокинетические характеристики калийсберегающих диуретиков в значительной мере различаются. Степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте триамтерена вариабельна. Он на 50—60% связывается с белками плазмы. Относительно быстро метаболизируется ферментами печени, образуя активный метаболит — 4-гидрокситриамтерен

**Таблица 27.2 Основные фармакокинетические параметры диуретиков**

Группы диуретических средств и основные представители	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	T <sub>max</sub> , ч	Путь элиминации
<b>Калийсберегающие:</b>				
Спиронолактон	60—90	13—24	2,6	почечно-печеночный
Амилорид	50—60	6—20	2—3	почечно-печеночный
Триамтерен	50—60	3—5	2—4	почечно-печеночный
<b>Петлевые:</b>				
Фуросемид	10—90	0,3—3,4	0,5—1	почечно-печеночный
Буметанид	60—90	0,3—1,5	0,5	почечно-печеночный
Этакриновая кислота	30—35	12	0,5—5	почечно-печеночный
Торасемид	80—90	0,8—6,0	0,5—1	почечно-печеночный
<b>Тиазидные и тиазидоподобные:</b>				
Гидрохлортиазид	60—80	10—12	1—2	почечный
Хлортиазид	33—65	15—27	1—2	почечно-печеночный
Хлорталидон	60—65	24—50	1—2	почечно-печеночный
Хсипамид	70—90	5—14	1—2	почечно-печеночный
Хндапамид	90—100	15—25	2	почечно-печеночный

сульфат, который с помощью механизма активного транспорта секретируется в просвет проксимального отдела почечного канальца. Как печеночная, так и почечная недостаточность снижают клиренс триамтерена или его активного метаболита и могут повышать их токсичность.

В отличие от триамтерена, амилорид слабо связывается с белками плазмы, не метаболизируется в организме и секретируется в проксимальном отделе канальцев почек в неизменном виде.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь. Благодаря достаточной липофильности и умеренно выраженной связи с белками плазмы тиазидные диуретики хорошо проникают во многие органы и ткани. Гидрохлортиазид и хлорталидон мало метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизменном виде. Индапамид подвергается в печени практически полной метаболизации и лишь не-

большая часть активного ЛС экскретируется почками.

Петлевые диуретики достаточно полно всасываются из желудочно-кишечного тракта, хотя индивидуальные показатели абсорбции могут варьировать в широких пределах. Из-за выраженного связывания с белками плазмы клубочковая фильтрация препаратов ограничена. Однако благодаря наличию механизма активного транспорта они в достаточном количестве секретируются в проксимальном отделе канальцев и в неизменном виде доставляются к месту своего действия.

### Место в терапии заболеваний органов пищеварения

Область клинического применения диуретиков в гастроэнтерологической практике определена выраженностью отечно-асцитического синдрома, главным образом, у больных с циррозом печени. Развитие асцита в данных случаях мо-

жет быть обусловлено как прогрессирующим основным заболеванием, так и развитием целого ряда осложнений, таких как тромбоз печеночных вен, перитонит, злокачественные новообразования (цирроз—рак), туберкулез. В указанных случаях диуретические ЛС выступают как один из элементов патогенетической терапии данного заболевания.

Механизмы развития отечно-асцитического синдрома при циррозе печени достаточно сложны. Основное значение имеет портальная гипертензия, ведущая к пропотеванию жидкости в перитонеальную полость. Этому способствует задержка натрия и воды, также сопровождающие цирроз печени. Развитие гипоальбуминемии вследствие нарушения белково-синтетической функции печени усиливает выход жидкости из сосудистого русла и вызывает уменьшение объема внутрисосудистой жидкости, что компенсаторно повышает активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и увеличивает уровень альдостерона, работающего на задержку жидкости. Однако в условиях сохраняющейся патологии печени компенсация не может быть достигнута, и сано-генетический механизм (активация РАС и альдостерона) становится патогенетическим, способствуя дальнейшей задержке жидкости в организме и нарастанию отеков. Учитывая механизмы действия диуретиков, наиболее обоснованным в этой ситуации является назначение антагонистов альдостероновых рецепторов. Особенности действия спиронолактона позволяют получить постепенно развивающийся и стабильный диуретический эффект, что и является задачей разгрузочной терапии при циррозе печени.

Альтернативным назначению спиронолактона может служить использование других калийсберегающих диуретиков — триамтерена, амилорида. При выраженном отечном синдроме объем диу-

ретической терапии может быть расширен за счет тиазидных или петлевых диуретиков, подавляющих реабсорбцию натрия и воды, что также патогенетически оправдано. Мощные диуретики должны назначаться в минимально эффективных дозах, так как активная диуретическая терапия у больных с циррозом печени сопряжена с риском развития дегидратации, что особенно опасно в условиях, когда значительная часть больных имеет признаки гиповолемии. В подобных ситуациях применение петлевых диуретиков способно привести к снижению АД, ухудшению функции почек вплоть до развития гепаторенального синдрома. На этом фоне повышается уровень альдостерона сыворотки, что ведет к снижению диуретического эффекта и ухудшению состояния больного.

Таким образом, задачей разгрузочной терапии отечно-асцитического синдрома больных с циррозом печени является получение постепенно развивающегося и стабильного диуретического эффекта, а препаратом выбора является спиронолактон.

В случаях рефрактерности к терапии антагонистами альдостерона перед назначением диуретических ЛС, действующих на других участках нефрона, целесообразно оценить показания для использования других терапевтических мероприятий, в частности, введения альбумина и кровезамещающих коллоидных растворов.

---

## Побочные эффекты

---

Длительная терапия диуретиками может сопровождаться развитием побочных явлений, которые в значительной части случаев носят дозозависимый характер. В частности, тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики час-

то вызывают гипокалиемию — состояние, способствующее возникновению или учащению эпизодов желудочковых аритмий. Напротив, применение калийсберегающих ЛС, особенно у лиц с нарушенной функцией почек, нередко сопровождается развитием гиперкалиемии. Комбинированное назначение калийвыводящих и калийсберегающих диуретиков способствует снижению риска возникновения данного варианта электролитных нарушений.

Профилактические мероприятия при угрозе развития гипокалиемии включают в себя также использование минимально эффективных, индивидуально подобранных доз диуретиков, отказ от ориентации на получение резкого и выраженного диуреза с целью быстрого устранения отеков, применение диуретических ЛС в курсовом режиме (если позволяет клиническая ситуация), ограничение потребления поваренной соли, назначение препаратов калия.

Все рассматриваемые группы диуретических ЛС могут вызывать гипомagneмию, проявляющуюся кардиальной и неврологической симптоматикой. При передозировке диуретических ЛС может возникать гиповолемия, нередко в сочетании с повышением уровня мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия на фоне диуретической терапии может возникать как результат конкуренции диуретиков и мочевой кислоты за транспортные механизмы, обуславливающие переход этих веществ из крови в мочу.

Диуретики, вызывающие длительную гипокалиемию, тиазидные и петлевые, ухудшают толерантность к углеводам, способствуют формированию инсулинорезистентности и манифестации сахарного диабета второго типа.

Частыми побочными эффектами калийсберегающих диуретиков, в частности амилорида, являются тошнота, рвота,

запоры, головная боль. Триамтерен чаще вызывает тошноту, рвоту, головокружение, судороги икроножных мышц. Оба препарата в очень редких случаях могут быть причиной дискразий крови. Триамтерен у больных с циррозом печени может повысить вероятность развития мегалобластного типа кроветворения, так как он является слабым антагонистом фолиевой кислоты. В редких случаях триамтерен может снижать толерантность к глюкозе, вызывать фотосенсибилизацию и мочекаменную болезнь (это ЛС плохо растворимо и может давать осадок в моче).

Спиронолактон может вызывать метаболический ацидоз у больных циррозом печени. Также возможно развитие тошноты, рвоты, диареи, гастрита, пептической язвы, головокружения, головной боли. В редких случаях могут отмечаться сонливость, атаксия, кожная сыпь, очень редко — дискразии крови.

Использование петлевых и тиазидных диуретиков, особенно в высоких дозах, сопровождается истощением запасов натрия в организме и уменьшением объема экстрацеллюлярной жидкости. Это проявляется артериальной гипотензией, снижением скорости клубочковой фильтрации, сосудистым коллапсом, тромбозом, эмболией, осложнениями и у больных с заболеваниями печени печеночной энцефалопатией. Возможно развитие гипокальциемии, но она редко является причиной судорог. Быстрое внутривенное введение мощных диуретиков чаще, чем прием их внутрь, приводит к развитию различных нарушений слуха и глухоте, которые не всегда обратимы. Длительный прием петлевых и тиазидных диуретиков вызывает повышение уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Среди редких

побочных эффектов встречаются кожная сыпь, фоточувствительность, парестезии, тромбоцитопения, агранулоцитоз и желудочно-кишечные нарушения. Тиазидные диуретики могут быть причиной развития импотенции.

## Противопоказания и предостережения

Калийсберегающие диуретики и спиронолактон противопоказаны при гиперкалиемии, а также в ситуациях повышенного риска ее развития (почечная недостаточность, прием других калийсберегающих или калийсодержащих препаратов). Спиронолактон противопоказан также при состояниях, сопровождающихся гиперкальциемией, гипонатриемией, при острой почечной недостаточности, тяжелых формах хронической почечной недостаточности, при беременности (1 триместр).

Учитывая особенности метаболических эффектов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, противопоказаниями для их длительного применения служат гипокалиемия, подагра, бессимптомная гиперурикемия, декомпенсированный цирроз печени, непереносимость сульфаниламидных производных (диуретиков, сахароснижающих и антибактериальных ЛС). Высокие дозы тиазидных диуретиков противопоказаны при сахарном диабете.

Все тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны проникать через плаценту, но они не оказывают прямого повреждающего действия на плод. Тем не менее, назначение диуретиков этой группы нежелательно во время беременности из-за риска транзиторного понижения объема циркулирующей жидкости, что может вызвать плацентарную гипоперфузию.

Противопоказания к назначению петлевых диуретиков включают состояния, связанные с выраженной гиповолемией и гипонатриемией, гиперчувствительность к сульфониламидам и анурию, не отвечающую на введение соответствующих доз диуретика.

## Взаимодействия

Спиронолактон может повышать концентрацию дигоксина в плазме крови и увеличивать риск развития его побочных эффектов, включая аритмии. Сочетанное применение препарата с ингибиторами АПФ, индометацином, другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности). НПВС, снижая клубочковую фильтрацию и диурез, ослабляют мочегонное действие спиронолактона.

Петлевые диуретики способны вступать в фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия с другими ЛС. Они усиливают действие антикоагулянтов, гипотензивных ЛС, других диуретиков и недеполяризующих миорелаксантов; повышают риск развития побочных эффектов аминогликозидов, сердечных гликозидов, калийвыводящих диуретиков и глюкокортикостероидов; повышают концентрацию пропранолола и лития в плазме крови; снижают эффекты пероральных гипогликемических ЛС. Действие самих мощных диуретиков может снижаться при одновременном назначении с индометацином и другими НПВС.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают эффект противоподагрических ЛС, препаратов сульфонилмочевины, и инсулина. Они могут повышать действие анестетиков, диазоксид, сердечных гликозидов, препаратов лития и петлевых диуретиков. Такие ЛС, как

НПВС и холестирамин, снижают эффективность диуретической терапии, а амфотерицин В и кортикостероиды могут усилить гипокалиемический эффект тиазидных и подобных им диуретиков.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 1997; 530 с.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Рук-во для врачей. М., 1993; 352 с.
3. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. Пер. с англ. М.: Медицина, 1991; т. 2, 704 с.
4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Ч. 1. М.: Медицина, 1993; 736 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 1993; 544 с.
6. Подымова С.Д. Ведение больного со стойким асцитом. Русский медицинский журнал. 1996; т. 4, с. 338—342.
7. Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.И. Хазанова. М.: Медицина, 1995; 528 с.

## РАЗДЕЛ II

---

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения
- Заболевания пищевода
- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки
- Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря
- Заболевания печени
- Заболевания тонкой кишки
- Хронические воспалительные заболевания кишечника
- Синдром раздраженного кишечника
- Заболевания толстой кишки
- Заболевания прямой кишки и заднепроходного канала
- Диарея и запор
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Ведение отдельных групп пациентов с заболеваниями органов пищеварения
- Нарушения питания и их коррекция



## Глава 28. Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения

<b>Абдоминальная боль</b>	<b>223</b>
<b>Колики</b>	<b>237</b>
<b>Непроходимость кишечника</b>	<b>239</b>
<b>Диспепсия</b>	<b>242</b>
<b>Дисфагия</b>	<b>244</b>
<b>Гепатомегалия и спленомегалия</b>	<b>246</b>
<b>Основные лабораторные синдромы при заболеваниях печени</b>	<b>248</b>
<b>Желтуха</b>	<b>248</b>
<b>Холестаз</b>	<b>249</b>
<b>Цитолитический синдром</b>	<b>250</b>
<b>Иммуновоспалительный синдром</b>	<b>250</b>
<b>Печеночная недостаточность</b>	<b>251</b>
<b>Лихорадка</b>	<b>253</b>
<b>Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы</b>	<b>257</b>
<b>Мальабсорбция</b>	<b>259</b>
<b>Потеря массы тела</b>	<b>263</b>
<b>Зуд заднего прохода</b>	<b>264</b>

Выделение отдельной главы, посвященной наиболее частым симптомам и синдромам, встречающимся при заболеваниях органов пищеварения, представляется чрезвычайно важным. Необходимо еще раз подчеркнуть, что рациональное лечение и рациональная фармакотерапия, в том числе, невозможны без правильной диагностики заболевания, которая начинается с анализа симптомов, выделения синдромов, а затем, после дифференциального диагноза, приводит врача к формулировке обоснованного диагноза. Таким образом, знание семиотики служит основой диагностики.

В главе разобраны симптомы и синдромы, непосредственно связанные с заболеваниями органов пищеварения, которые становятся "визитными карточками" этих заболеваний, а также такие общие симптомы как лихорадка и потеря массы тела, которые часто имеют существенное значение для установления гастроэнтерологического диагноза.

Глава открывается подробным разбором абдоминального болевого синдрома: механизмы формирования боли, разновидности боли, характеристика боли при различных заболеваниях органов пищеварения. Висцеральная боль представлена в качестве важнейшего гастроэнтерологического симптома — желчной и кишечной колики.

## Абдоминальная боль

**Боль представляет собой сложное ощущение, в котором восприятие организмом сильных (повреждающих) стимулов — ноцицепция — соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный компонент.**

Боль в животе в большинстве случаев служит проявлением патологического процесса в брюшной полости. Болевые рецепторы полых органов брюшной полости локализуются в мышечной и серозной оболочках, паренхиматозных органов — в капсуле и брюшинном покрове.

По механизмам возникновения можно различить следующие виды абдоминальной боли:

- **спастическая** (возникающая вследствие спазмов гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта — ЖКТ);
- **дистензионная** (возникающая вследствие растяжения полых органов брюшной полости);
- **перитонеальная** (обусловленная патологическим процессом в брюшине);
- **сосудистая** (обусловленная ишемией органов брюшной полости).

В классических случаях наблюдается соответствие локализации боли и пораженного органа. **Так, при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки наблюдается боль в эпигастриальной области.** Необходимо помнить, что при инфаркте миокарда, нижнедолевой пневмонии, плеврите, остром пиелонефрите может наблюдаться сходная локализация болей.

**При заболеваниях желчевыводящих путей, желчного пузыря и печени боль, как правило, отмечается в правом подреберье, при панкреатите — нередко локализуется в левом подреберье.** Следует

помнить также о том, что боли в правом или левом подреберье сопровождают нижнедолевую плевропневмонию, почечную колику, инфаркт селезенки.

**Боли в околопупочной области** характерны для заболеваний тонкой кишки, а также для сосудистых заболеваний, таких как аневризма брюшного отдела аорты, нарушения мезентериального кровообращения.

**Боли в правой подвздошной области** обычно обусловлены заболеванием слепой кишки, червеобразного отростка, но могут также сопровождать патологию мочеочника.

**Боли в левой подвздошной области,** как правило, обусловлены патологией сигмовидной кишки, нередко дивертикулитом.

**Боли в надлобковой области** в большинстве случаев бывают вызваны патологическими процессами в мочевом пузыре, матке и ее придатках.

Для правильной постановки диагноза весьма важно правильно определять характер боли в животе. Различают **висцеральную, париетальную и иррадиирующую боль.**

**Висцеральная боль.** Источником происхождения служат полые органы ЖКТ. Как правило, бывает плохо локализованной, однако ощущается преимущественно в области средней линии живота. Последнее связано с тем, что полые органы пищеварения получают двустороннюю иннервацию.

Висцеральные болевые волокна чувствительны, главным образом, к механическим стимулам: натяжению брюшины, растяжению (с достаточно быстрым увеличением внутрипросветного давления) или сильному мышечному сокращению стенки полого органа. Нарушение мото-

рики (спазм) играет роль универсального патофизиологического механизма, при- сущего заболеваниям органов пищева- рения различной природы.

Воспалительные изменения и ишемия также способны провоцировать появление висцеральной боли за счет того, что неко- торые медиаторы воспаления и биологи- чески активные вещества способствуют снижению порога болевой чувствительно- сти механорецепторов, возбуждаемой стимулами растяжения и сокращения.

Появление висцеральной боли часто сопряжено с рефлекторными вегетатив- ными реакциями (не приносящей облег- чения рвотой, изменением артериально- го давления и пульса и пр.).

**Характерные зоны восприятия вис- церальной боли:** эпигастральная (при заболеваниях желудка, двенадцати- перстной кишки, поджелудочной желе- зы, печени, желчного пузыря), около- пупочная (при поражении тонкой, сле- пой кишки), гипogaстральная (при по- ражении толстой кишки, органов мало- го таза).

При осмотре пациента определяется пальпаторная болезненность в месте ло- кализации боли, однако защитное на- пряжение мышц и симптомы раздраже- ния брюшины не выявляются.

**Париеальная боль.** Возникает при во- влечении в патологический процесс брю- шинного покрова, брюшной стенки. Чет- ко локализована (в определенном квад- ранте живота), усиливается при измене- нии положения тела, кашле.

**Характерны следующие проекции па- риетальной боли:** эпигастральная об- ласть (при язвенной болезни, панкреати- те, холедохолитиазе), правый верхний квадрант живота (при гепатите, холеци- стите, панкреатите), левый верхний ква- дрант (при панкреатите, перисплените), правый нижний квадрант (при аппенди- ците, мезентериальном лимфадените,

дивертикулите подвздошной кишки, или Меккеля), левый нижний квадрант (при дивертикулите сигмовидной кишки).

При осмотре пациента определяются болезненность, соответствующая лока- лизации пораженного органа, и призна- ки вовлечения в патологический процесс брюшинного покрова: защитное напря- жение мышц передней брюшной стенки, ограничение дыхательных движений при глубокой пальпации правого подре- берья, симптомы раздражения брюши- ны. Как правило, развиваются лихорад- ка и лейкоцитоз.

Выделяют также следующие **разно- видности боли**.

**Острая боль** — интенсивное и непри- ятное ощущение, обусловленное чрез- мерной повреждающей стимуляцией чувствительных рецепторов.

**Хроническая боль** представляет собой результат дисфункции нормального но- цицептивного канала, в частности, нару- шение функции студенистого вещества.

Существуют разновидности хроничес- кой боли: **гипералгезия** (боль, возникаю- щая под воздействием мягких поврежда- ющих стимулов); **аллодиния** (боль, возни- кающая под воздействием стимулов не- повреждающей интенсивности); **спонтан- ные болевые спазмы** (боль, возникающая в отсутствие иницирующих стимулов).

В возникновении гипералгезии и алло- динии играет роль нарушение баланса нейро-гуморальных воздействий:

- снижение порога чувствительности периферических ноцицептивных окончаний под влиянием брадикини- нов, простагландинов;
- облегчение передачи нервного им- пульса на уровне заднего рога спин- ного мозга под влиянием некоторых медиаторов: оксид азота NO, нейро- пептидов, вещества Р, пептида, от- носящегося к гену кальцитонина, фактора роста нервов.

Нельзя исключить, что данные механизмы вовлечены в формирование болевого ощущения при функциональных заболеваниях верхних отделов ЖКТ и кишечника.

**Иррадиирующая боль.** Локализуется в участках тела, получающих общую иннервацию (из одного сегмента спинного мозга) с пораженным органом пищеварения. Иррадиация наблюдается как при париетальной боли, так и при достаточно выраженной висцеральной боли.

**Опасные симптомы,** сопровождающие абдоминальную боль, указывают на необходимость срочных диагностических мероприятий, интенсивного наблюдения и решения вопроса о необходимости неотложного хирургического вмешательства.

К ним относятся:

- головокружение, слабость, апатия;
- артериальная гипотензия, тахикардия;
- видимое кровотечение;
- лихорадка;
- повторная рвота;
- нарастающее увеличение объема живота;
- отсутствие отхождения газов, перистальтических шумов;
- усиление боли в животе;
- напряжение мышц брюшной стенки;
- положительный симптом Щеткина—Блюмберга;
- выделения из влагалища;
- обмороки во время дефекации; боль, остро возникшая и сохраняющаяся 6 ч и более. При появлении у пациента болей в животе необходимо проводить **дифференциальный диагноз** с такими часто встречающимися заболеваниями и состояниями, как инфаркт миокарда, нижнедолевая пневмония, диабетический кетоацидоз, острая перемежающаяся

порфирия, тромбоз мезентериальных сосудов, разрыв аневризмы брюшного отдела аорты.

Боль в животе может служить проявлением или "маской" таких заболеваний и состояний, как депрессия, заболевания позвоночника, болезни щитовидной железы, анемия, инфекция мочевых путей.

Появление абдоминальной боли нередко связано с приемом некоторых веществ (например, алкоголя, никотина), ЛС — антибиотика эритромицина, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), кортикостероидов, препаратов железа, цитостатиков, имипрамина.

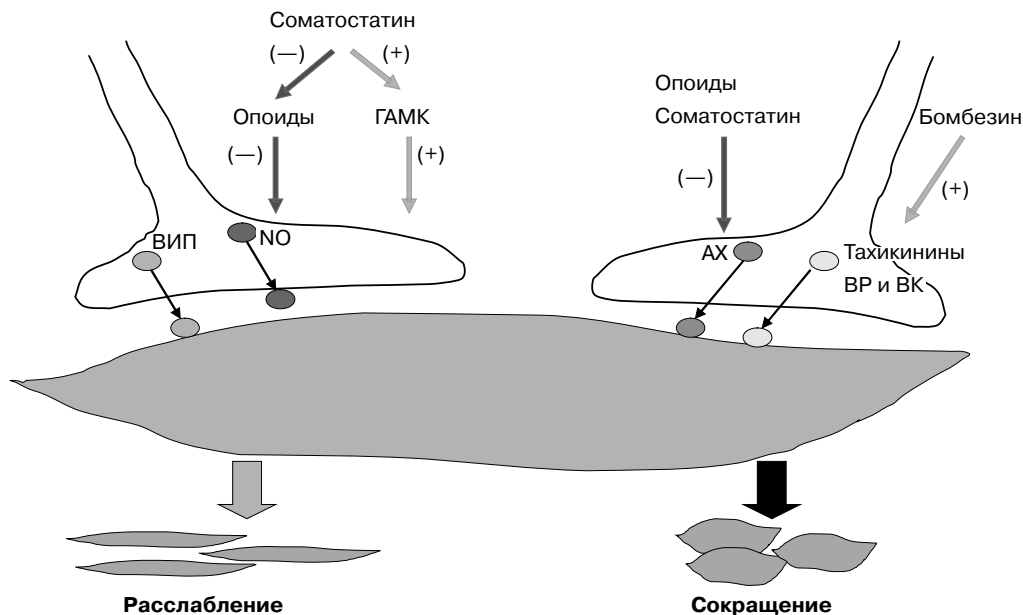
Следует помнить, что у пожилых пациентов, а также лиц, страдающих сахарным диабетом, возможны "стертая" клиническая симптоматика, отсутствие отчетливых болевых ощущений; данные объективного обследования также могут быть скудными. Основными симптомами в таких случаях могут служить изменения психического статуса и поведения, отказ от приема пищи.

**Нервные или гуморальные факторы болевой чувствительности.**

Среди химических медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче выделяют:

- Нейротрансмиттеры: норадреналин, серотонин (5-гидрокситриптами́н), гистамин, вазоинтестинальный пептид (ВИП) и NO, тахикинины (вещество Р, нейрокинины А и В). Тканевые медиаторы: кинины (брадикинин, каллидин), простагландины,  $H^+$ , АТФ, молочная кислота,  $K^+$ .
- Опиоидные пептиды.

К нейромедиаторам, вызывающим расслабление гладких мышечных клеток (ГМК) ЖКТ, относятся ВИП и NO. ВИП



**Рисунок 28.1** Регуляция сократительной активности гладких мышечных клеток билиарного тракта

ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота; NO — оксид азота; VIP — вазоинтестинальный пептид; АХ — ацетилхолин; ВР — вещество Р; ВК — вещество К;

+ означает стимуляцию;

— означает подавление.

внутри мышечных клеток стимулирует повышение уровня цАМФ, а NO повышает уровень цГМФ. VIP и NO взаимно усиливают продукцию друг друга.

Ацетилхолин и тахикинины (вещество Р и вещество К) вызывают сокращение ГМК.

Существуют также виды нейромедиаторов, которые не только воздействуют на мышечные клетки напрямую, но и влияют на высвобождение других "расслабляющих" и "тонизирующих" медиаторов (см. рис. 28.1).

ГАМК стимулирует, а опиоидные пептиды подавляют выделение VIP и NO.

Соматостатин стимулирует выделение ГАМК и подавляет выделение опиоидных пептидов, таким образом, по-

вышая выделение релаксирующих медиаторов.

Бомбезин стимулирует нейрональное выделение ацетилхолина, вещества Р и К, в то время как соматостатин и опиоидные пептиды тормозят выделение этих медиаторов.

Эндогенные опиаты играют двоякую роль в регуляции сократительной активности ГМК. При связывании опиатов с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а при связывании с  $\kappa$ -рецепторами — замедление моторики пищеварительного тракта.

Серотонин оказывает различное действие на ГМК: связывание серотонина с  $5\text{-HT}_3$  способствует расслаблению, а с  $5\text{-HT}_4$  — сокращению мышечного волокна.

## Колики

Классическое проявление висцеральной боли носит название колики. **Колика** характеризуется схваткообразными болями в животе, при которых периоды нарастания боли чередуются со “светлыми промежутками”. Во время очередной “схватки” интенсивность болей быстро нарастает, затем наступает “плато” — период, когда выраженность боли максимальна по интенсивности (продолжается от 15 мин до нескольких часов), после чего боль постепенно стихает. Между приступами болевые ощущения полностью отсутствуют. Развитие колики нередко провоцируется внешними воздействиями (нарушение диеты, тряская езда).

Коликообразная боль, как правило, характеризуется высокой интенсивностью, часто наблюдается характерная иррадиация, соответствующая локализации пораженного органа. На высоте болей пациенты нередко мечутся либо принимают вынужденную позу, позволяющую несколько уменьшить ощущение боли.

При заболеваниях органов пищеварения, как правило, возникает желчная (билиарная, или печеночная) и кишечная колика.

### Желчная колика.

Развивается в ответ на повышение давления внутри желчевыводящих протоков. Непосредственными причинами этого служат.

#### Проявления желчнокаменной болезни:

- ущемление конкремента в шейке желчного пузыря;
- наличие конкрементов в протоках, в том числе остаточные конкременты в протоках и рецидив камнеобразования после холецистэктомии;
- вторичный холангит (колика как компонент триады Шарко);
- синдром Мириззи.

**Дисфункция сфинктера печечно-поджелудочной ампулы, или Одди** (нередко обозначаемая термином “дискинезия желчевыводящих путей”).

#### Инородные тела в протоках:

- гемобилия;
- прорыв паразитарных кист, абсцессов печени;
- глистные инвазии (*Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica*, *Opisthorchis felinus*).

Боль при **желчной колике** локализуется в эпигастральной области (“тяготеет” к средней линии), а при развитии сопутствующих воспалительных изменений в желчевыводящей системе распространяется на область правого подреберья. Боль может иррадиировать в правое плечо, правую лопатку, правую половину шеи. Скорость нарастания внутрипросветного давления пропорциональна интенсивности боли.

При осмотре пациента определяется неотчетливо локализованная болезненность при пальпации в эпигастральной области и правом подреберье. В отсутствие сопутствующих воспалительных явлений в желчевыводящей системе признаки, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс брюшины, при желчной колике отсутствуют. К подобным признакам относятся: защитное напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы Кера, Ортнера, Мерфи, Мюсси—Георгиевского, Щеткина—Блюмберга, лихорадка, лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка в крови. Выраженная обструкция билиарного дерева обычно сопровождается появлением желтухи и лихорадки.

Наличие билиарной гипертензии подтверждают данные ультразвукового ис-

следования, компьютерной томографии брюшной полости; для уточнения характера и локализации патологического процесса используют эндоскопическую ретроградную холангиографию, чрескожную чреспеченочную холангиографию.

**Кишечная колика** служит проявлением:

- острых воспалительных процессов в кишечнике (инфекционной и неинфекционной этиологии);
- непроходимости кишечника;
- свинцовой интоксикации;
- синдрома раздраженного кишечника (СРК);
- острой перемежающейся порфирии.

Развитие кишечной колики при свинцовой интоксикации и острой перемежающейся порфирии связано с изменением проницаемости клеточных мембран и повышением возбудимости ГМК к спастическим стимулам.

Боли при классической кишечной колике локализуются в околопупочной и гипогастральной области, нередко ирра-

дируют в поясничную область. При осмотре пациента определяется неотчетливо локализованная болезненность при пальпации в околопупочной области (при вовлечении тонкой кишки), подвздошных областях и боковых отделах живота (при вовлечении толстой кишки).

Если боль приобретает характеристики париетальной, это свидетельствует об остром воспалительном процессе с вовлечением брюшинного покрова.

Основным лечебным мероприятием купирования желчной и кишечной колики является введение **спазмолитических средств**. Однако, как правило, нельзя ограничиваться этим назначением, поскольку во многих случаях требуются экстренные или отсроченные вмешательства иного характера для устранения основной причины, вызвавшей развитие колики.

➤ *См. гл. 23 — “Спазмолитики”.*

Запрещается назначение анальгетиков при неясном диагнозе и/или наличии признаков острого живота.

## Непроходимость кишечника

**Кишечная непроходимость** — синдром, обусловленный частичным или полным нарушением продвижения внутрипросветного содержимого по желудочно-кишечному тракту.

Различают **динамическую** и **механическую** непроходимость кишечника.

**Динамическая непроходимость кишечника.** Обусловлена нарушением перистальтической активности желудочно-кишечного тракта по типу пареза (паралитическая непроходимость) или спазма (спастическая непроходимость). Паралитическая непроходимость наблюдается после хирургических вмешательств на органах брюшной полости, на фоне тяжелых инфекций. Спастическая непроходимость может развиваться на фоне свинцовой интоксикации, острой перемежающейся порфирии, при отравлении холиномиметиками, ингибиторами холинэстеразы.

Отдельно выделяют вид динамической непроходимости кишечника под названием “**псевдообструкции толстой кишки**” (**синдром Огилви**), развитие которой связано с нарушением нервной регуляции кишечника, что чаще наблюдается на фоне сахарного диабета, диабетической комы, тяжелого гипотиреоза, гипотиреоидной комы, системной склеродермии, приема ЛС, подавляющих перистальтику, неврологических заболеваний и при миопатиях.

**Механическая кишечная непроходимость.** Обусловлена возникновением механического препятствия для продвижения внутрипросветного содержимого. По механизму возникновения различают странгуляционную (заворот кишечника, узлообразование, внутреннее ущемление), обтурационную (обтурация опухолью, плотными каловыми массами, желчным конкре-

ментом, инородным телом и пр.) и смешанную (спаечная непроходимость, инвагинация кишечника) непроходимость.

Неразрешившаяся непроходимость кишечника сопровождается дальнейшим накоплением его содержимого, гнилостными процессами, дегидратацией и нарушением водно-электролитного баланса, перерастяжением стенки кишечника, которое сопровождается нарушением ее питания, повышением проницаемости и развитием **перитонита** и септического состояния.

**Клиническая картина.** Зависит от причин, вызывающих непроходимость кишечника. Для инвагинации или странгуляции кишечника характерно внезапное, острое начало с развитием интенсивной, волнообразно усиливающейся боли, которая обусловлена ишемией кишечника и вторичными нарушениями перистальтики; возможно развитие болевого шока. Характерно, что примерно к концу вторых суток боль стихает, и это может служить признаком гангрены кишечника. При обтурационной непроходимости отмечается постепенное развитие симптомов (что связано с постепенным скоплением кишечного содержимого выше места обструкции); боль достаточно длительное время носит характер типичной кишечной колики, со светлыми промежутками. При паралитической непроходимости коликообразные боли отсутствуют, обычно боли отсутствуют или носят характер разлитых, умеренной интенсивности.

Задержка стула и газов патогномичны для непроходимости кишечника (следует учитывать, что может отмечаться опорожнение дистальных отделов кишечника). Характерно появление тошноты, рвоты.

При **осмотре** пациента состояние тяжелое, пациент занимает вынужденное



положение на спине. В первые часы заболевания, как правило, выраженные отклонения гомеостаза отсутствуют (кроме случаев странгуляции кишечника). Спустя 8—10 ч начинают развиваться признаки гиповолемии, нарушения водно-электролитного баланса, может повышаться температура тела. Неблагоприятным прогностическим признаком служат олиго- или анурия.

Отмечается вздутие живота в областях, соответствующих расположению растянутых содержимым отделов кишечника (этот симптом может отсутствовать в случае высокой непроходимости). Нередко через брюшную стенку определяется растянутая кишечная петля (симптом Валя), прослеживается усиленная перистальтика.

При динамической непроходимости отмечается равномерное вздутие живота.

При **пальпации живота** в начальном периоде непроходимости болезненность и признаки вовлечения брюшины в патологический процесс не выявляются. При сотрясении живота определяется шум плеска.

При **перкуссии** выявляется чередование участков тимпанита и притупления перкуторного звука.

При **аускультации** в начальном периоде обтурационной непроходимости кишечные шумы усилены, в дальнейшем перистальтика угасает — определяется “мертвая тишина”, звук падающей капли, шум лопающихся пузырьков. При паралитической непроходимости перистальтические шумы исходно не выслушиваются.

При пальцевом исследовании прямой кишки могут быть выявлены каловый завал, головка инвагината, зияние заднего прохода (симптом Обуховской больницы). В случае инвагинации кишечника отмечаются кровянистые выделения.

При **анализе крови** обнаруживаются лейкоцитоз, признаки гемоконцентра-

ции (при развитии дегидратации), нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния. При анализе мочи могут выявляться протеинурия, эритроцит- и цилиндрурия.

В случае кишечной непроходимости необходимо проведение **обзорной рентгеноскопии и рентгенографии брюшной полости** (для исключения перфорации полых органов, выявления патогномичного признака непроходимости кишечника — чаш Клойбера; при псевдообструкции определяется раздутая газами толстая кишка — мегаколон). Диагностическое значение имеют **УЗИ брюшной полости** (для исключения острых воспалительных процессов в желчном пузыре, поджелудочной железе), **колоноскопия**.

**Тактика ведения пациентов с непроходимостью кишечника.** Ее выбор зависит от типа непроходимости. При наличии признаков странгуляционной непроходимости или развития перитонита показана экстренная операция.

При наличии указаний на обтурационную непроходимость и в отсутствие признаков перитонита проводят консервативную терапию с целью подготовки пациента к отсроченному оперативному вмешательству:

- декомпрессия желудка;
- очистительные клизмы (в отсутствие эффекта — сифонные);
- колоноскопия (при наличии опухоли — с электро- или лазерной коагуляцией ее ткани с целью проведения декомпрессионного зонда в проксимальном направлении);
- коррекция нарушений водно-электролитного баланса, нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы.

При ухудшении состояния пациента на проведение перечисленных мероприятий в течение 2—2,5 ч показана срочная

операция; при неполной ликвидации явлений непроходимости — продолжение терапии в течение еще 2 ч. В отсутствие эффекта в этом случае показана срочная операция, при хорошем эффекте — плановая операция.

Лечение псевдообструкции подразумевает декомпрессию кишечника газотводной трубкой либо с помощью колоноскопа; введение стимуляторов перистальтики (прозерин, неостигмин); хирургическое лечение противопоказано.

### Литература

---

1. Вудли М., Уэлан А., ред. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета*. Пер. с англ. М.: Практика, 1995.
2. Денисов И.Н., Кулаков В.И., Хаитов Р.М., ред. *Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине*. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
3. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вест, 2001.
4. Kasper D.L. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed. The MacGraw-Hill Companies, Inc., USA. 1998; p. 94—100.
5. Herfindal E.T., Gourley D.R., editors. *Textbook for therapeutics: drug and disease management*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1996.

## Диспепсия

Понятие диспепсии часто имеет очень широкое толкование, поэтому необходимо сразу остановиться на его дефиниции. Термин имеет греческое происхождение, его прямой перевод — “нарушенное пищеварение”. В разные периоды времени и в нашей стране, и за рубежом в это понятие вкладывали различный смысл. В настоящее время принято рассматривать термин “диспепсия” с точки зрения Международной рабочей группы по разработке диагностических критериев функциональных желудочно-кишечных заболеваний. Международные эксперты предложили определять **диспепсию как боль или ощущение дискомфорта в эпигастральной области по срединной линии**. Дана расшифровка чувства дискомфорта, кроме того, еще несколько симптомов рассматриваются как диспепсические (табл. 28.1).

Ясно, что диспепсией могут проявляться многочисленные органические

заболевания, причем не только органов пищеварения. Кроме того, существует синдром **функциональной диспепсии**, диагноз которого правомочен лишь после исключения всех органических причин боли и дискомфорта в эпигастральной области (табл. 28.2).

➤ См. ст. “Функциональная диспепсия”.

По данным разных авторов, в различных регионах мира число людей с жалобами на диспепсию составляет 7—41%. Причем доля ФД очень велика: предполагается, что у 2/3 пациентов, страдающих диспепсией, ее органическая причина не будет установлена.

### Литература

1. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., et al. *Functional gastroduodenal disorders. Gut*, 1999; 45, Suppl II: 1137—42.

**Таблица 28.1 Спектр диспепсических симптомов и их рекомендуемые определения (по N.J. Talley и соавт., 1999)**

Симптом	Определение
Боль в эпигастральной области по срединной линии.	Боль относится к субъективным неприятным ощущениям; некоторые пациенты могут чувствовать “повреждение тканей”. Пациентов могут беспокоить другие симптомы, но они не определяют их как боль. При расспросе необходимо различать боль и дискомфорт
Дискомфорт в эпигастральной области по срединной линии	Неприятное субъективное ощущение, которое больной не интерпретирует как боль, и которое при полной оценке может включать какой-либо из перечисленных ниже симптомов
Раннее насыщение	Ощущение переполнения желудка сразу после начала еды независимо от количества принятой пищи, в результате которого прием пищи не может быть завершен
Чувство переполнения	Неприятное ощущение задержки пищи в желудке, которое может быть связано или не связано с приемом пищи
Вздутие в эпигастральной области	Чувство распираания в эпигастральной области, которое необходимо отличать от видимого вздутия живота
Тошнота	Ощущение дурноты и приближающейся рвоты

**Таблица 28.2 Возможные причины диспепсии, которые исключают диагноз синдрома функциональной диспепсии (по J.E. Richter, 1991)**

<b>Болезни органов пищеварения</b>
<b>Часто</b>
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
<b>Не очень часто</b>
Заболевания билиарного тракта
Панкреатит
<b>Редко</b>
Рак желудка, поджелудочной железы, толстой кишки
Инфильтративное поражение желудка
Заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции
Заболевания сосудов
<b>Лекарственные средства</b>
Нестероидные противовоспалительные средства (включая специфические ингибиторы циклооксигеназы-2)
Антибиотики
Теофиллин
Препараты наперстянки
Препараты калия, железа
<b>Алкоголь</b>
<b>Разные причины</b>
Сахарный диабет
Гипер- или гипофункция щитовидной железы
Гиперпаратиреоидный синдром
Нарушения водно-электролитного баланса
Ишемическая болезнь сердца
Заболевания соединительной ткани
Хроническая интестинальная псевдообструкция
Заболевания печени

## Дисфагия

**Дисфагия** — это ощущение замедления или препятствия при продвижении пищи по глотке и пищеводу в желудок.

Дисфагия может быть органической и функциональной.

**Органическая дисфагия.** Может развиваться при obturации просвета пищевода инородным телом или проглоченной пищей. Чаще органическая дисфагия развивается при патологии стенки глотки и пищевода. Это может наблюдаться при экссудативном и пролиферативном воспалении, например фарингите, ларингите, эпителите инфекционного происхождения. Выраженная дисфагия развивается при остром эзофагите, который может иметь как инфекционную природу (вирусную, в том числе герпетическую, цитомегаловирусную, а также грибковую и бактериальную), так и неинфекционную (буллезный эзофагит при pemfigoide Левера, эзофагит при химических и термических ожогах пищевода).

➤ См. ст. “Инфекционные и лекарственные эзофагиты”.

К появлению органической дисфагии могут привести так называемые кольца: фарингеальное и пищеводное (кольцо Шацкого).

Причиной органической дисфагии часто служат доброкачественные стриктуры — пептические стриктуры пищевода при ГЭРБ, химические, в том числе лекарственные стриктуры, стриктуры пищевода при болезни Крона, кандидозном и буллезном эзофагитах, послеоперационные и врожденные стриктуры.

Дисфагия является поздним симптомом **злокачественной опухоли пищевода**. Проблема клинической диагностики рака пищевода заключается в том, что затруднение прохождения пищи появляется лишь при obturации просвета пищевода

опухолью более чем на 60%, когда заболевание уже, как правило, некурабельно. Выделяют первичные опухоли пищевода: плоскоклеточный рак, аденокарциному, лимфому, меланому, саркому, а также метастатические поражения пищевода.

➤ См. ст. “Рак пищевода”.

Нередко дисфагия является признаком **доброкачественных опухолей пищевода**, среди которых встречаются лейомиома, липома, ангиома и папиллома пищевода.

Наружное сдавление пищевода может приводить к развитию дисфагии при спондилите, остеофитах, заглоточном и медиастинальном абсцессах, увеличении щитовидной железы, формировании ценкеровского дивертикула. Описаны случаи дисфагии при сдавлении пищевода aberrантной правой подключичной артерией, аортой при инверсии ее дуги или развитии аневризмы, увеличенным левым предсердием.

**Функциональная дисфагия.** Развивается при нарушении деятельности нервно-мышечного аппарата пищевода. Это может наблюдаться при нарушении глотательного рефлекса вследствие поражения глотательного центра, при патологии чувствительной части блуждающего нерва, синдроме Шегрена или анестезии. Патология поперечнополосатой мускулатуры глотки и пищевода приводит к развитию дисфагии при миастении, дерматомиозите, а также вследствие полиомиелита или острого нарушения мозгового кровообращения.

Часто функциональная дисфагия наблюдается при патологии гладких мышц пищевода. Это приводит к нарушению его сократительной функции при склеродермии, сахарном диабете, **ахалазии кардии и эзофагоспазме**.

➤ См. ст.: “Ахалазия кардии” и “Эзофагоспазм”.

При дисфагии показано проведение рентгенологического и эндоскопического исследований, в ряде случаев манометрического и рН-метрического исследований пищевода.

---

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., ред. *Болезни пищевода*. М.: Триада-Х, 2000.

## Гематомегалия и спленомегалия

**Гепатомегалия** представляет собой главный симптом многих заболеваний печени, а также ее реактивных изменений при различных системных заболеваниях. О наличии гепатомегалии можно судить по следующим признакам:

- пальпаторное смещение края печени ниже реберной дуги (при исключении опущения органа);
- определяемое перкуторно расширение границ абсолютной печеночной тупости до 14 см и более;
- определяемое при ультразвуковом исследовании (УЗИ) увеличение продольного размера печени до 15 см и более.

Гепатомегалия может быть представлена увеличением всего органа или какой-нибудь его части (доли и т.д.). Развитие **диффузной гепатомегалии** может быть обусловлено воспалительной инфильтрацией, усиленной регенерацией гепатоцитов и неэпителиальных клеток печени, накоплением в клетках печени и экстрацеллюлярном матриксе различных веществ вследствие нарушений метаболизма, избыточным кровенаполнением синусоидов, билиарной гипертензией. Причинами **локальной гепатомегалии** являются различные очаговые образования (опухоли, абсцессы, кисты и др.).

Причинами гепатомегалии служат:

### **Воспалительные заболевания:**

- острый и хронический вирусный гепатит;
- острый и хронический алкогольный гепатит;
- аутоиммунный гепатит;
- гепатит при бактериальных инфекциях;
- туберкулез;
- паразитарные болезни;

- гранулематозные болезни;
- поражение печени при ВИЧ-инфекции;
- абсцессы и т.д.

### **Цирроз**

### **Метаболические и токсические заболевания:**

- жировой гепатоз;
- амилоидоз;
- гемохроматоз;
- порфирии;
- гликогенозы и т.д.

### **Заболевания желчевыводящих путей:**

- билиарная обструкция;
- острый и хронический холангит;
- болезнь Байлера;
- Болезнь Кароли и т.д.

### **Сосудистые заболевания:**

- правожелудочковая недостаточность;
- констриктивный перикардит;
- синдром Бадда—Киари и т.д.

### **Опухоли:**

- доброкачественные;
- злокачественные;
- метастатические.

### **Поликистоз**

### **Системные заболевания системы кровообразования**

**Системные заболевания соединительной ткани.** Гепатомегалия в некоторых случаях сопровождается ощущением тупой боли или тяжести в правом подреберье. Эти симптомы наблюдаются либо при быстром расширении фиброзной оболочки печени, или глиссоновой капсулы (например, при остром гепатите, острой правожелудочковой недостаточности), либо при воспалительном или опухолевом поражении капсулы и/или желчных протоков.

Обычно гепатомегалия легко выявляется при помощи перкуссии и пальпации. К обязательным инструментальным подтверждающим методам относится УЗИ, которое позволяет также оценить плотность и гомогенность печеночной ткани и выявить очаговые образования. По показаниям применяются другие инструментальные методы, такие как компьютерная томография (КТ), ангиография, биопсия печени и др. Для уточнения причины увеличения печени необходимо проведение лабораторных исследований, в частности биохимических и иммунологических тестов.

**Спленомегалия** обычно определяется как увеличение продольного (более 11 см) или поперечного (более 6 см) размера селезенки, выявляющееся при УЗИ или КТ. В большинстве случаев спленомегалия сопровождается гепатомегалией, чему способствуют общность кровообращения и взаимосвязь ретикулоэндотелиальных систем селезенки и печени.

Причинами спленомегалии служат.

**Нарушения портального и системного кровообращения:**

- цирроз печени;
- тромбоз воротной или селезеночной вены;
- правожелудочковая недостаточность и др.

**Болезни накопления:**

- амилоидоз;
- гликогенозы;
- болезнь Ниманна—Пика и др.

**Инфекционные заболевания:**

- вирусный гепатит;
- сепсис;
- холангит;
- мононуклеоз;
- сальмонеллез;
- малярия;

- бактериальный эндокардит;
- лейшманиоз и др.

**Системные васкулиты и болезни соединительной ткани:**

- гранулематоз Вегенера;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит (синдром Фелти, синдром Стилла) и др.

**Заболевания системы кроветворения:**

- острые и хронические лейкозы;
- сублейкемический миелоз;
- полицитемия;
- гемолитические анемии;
- идиопатическая тромбоцитопения и др.

**Лимфопролиферативные заболевания:**

- лимфогранулематоз;
- лимфосаркома;
- болезнь Вальденстрема и др.

**Хроническая интоксикация мышьяком.**

**Эхинококкоз.**

**Абсцессы.**

**Опухоли.**

**Кисты.**

**Идиопатическая спленомегалия.**

Определение размеров селезенки при помощи физикальных методов (перкуссии и пальпации) ненадежно. В повседневной клинической практике для выявления спленомегалии обычно используются УЗИ и КТ, реже скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{51}\text{Cr}$ .

## Литература

1. Подымова С.Д. *Болезни печени: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп.* М.: Медицина, 1998.
2. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice.* Springer, 2002; 191—350.



## Основные лабораторные синдромы при заболеваниях печени

### Желтуха

**Желтухой** называется окрашивание кожи и слизистых оболочек в желтый цвет, обусловленное повышением уровня сывороточного билирубина до 50 мкмоль/л (2,5 мг%) и выше. Окрашивание в желтоватый цвет склер (**субиктеричность**) выявляется при уровне билирубина сыворотки крови более 36 мкмоль/л (1,8 мг%). В основе любой желтухи лежит **нарушение обмена билирубина**.

Патогенетическая классификация желтух.

#### **Предпеченочная желтуха:**

- гемолитическая;
- вследствие нарушения связывания билирубина с альбумином.

#### **Печеночная желтуха:**

А. Вследствие нарушения транспорта:

- вследствие нарушения захвата билирубина гепатоцитами;
- вследствие нарушения внутриклеточного транспорта.

Б. Вследствие нарушения конъюгации:

- врожденное;
- послеродовое;
- приобретенное.

В. Вследствие нарушения экскреции.

#### **Постпеченочная желтуха:**

- внутрипеченочная;
- внепеченочная.

**Предпеченочная (надпеченочная) желтуха** обусловлена повышенным образованием билирубина, превышающим способность печени к его конъюгации, как правило, вследствие ге-

молиза. В крови повышается концентрация непрямого (неконъюгированного) билирубина, в моче и кале — стеркобилиногена. Эта форма желтухи обычно сопровождается анемией, ретикулоцитозом, при хроническом гемолизе — образованием желчных конкрементов.

**Печеночная желтуха**, вызванная нарушением захвата и/или конъюгации билирубина, проявляется изолированным повышением уровня непрямого билирубина, как, например, при синдроме Жильбера. Нарушения выведения билирубина обуславливают повышение в крови содержания его прямой (конъюгированной) фракции и появление ее в моче наряду с уробилиногеном. Эти нарушения могут быть вызваны изменением проницаемости гепатоцитов, деструкцией и закупоркой желчных канальцев, что ведет к регургитации компонентов желчи в синусоиды.

**Постпеченочная (подпеченочная) желтуха** развивается вследствие образования препятствия оттоку желчи, локализующегося во внепеченочных (конкремент, опухоль) или крупных внутрипеченочных (первичный склерозирующий холангит) протоках. В крови и моче значительно повышается уровень прямого билирубина, кал обесцвечивается в результате нарушения поступления в кишечку билирубина и образования стеркобилиногена.

## Холестаз

**Под холестазом понимают нарушение выделения желчи или отдельных ее компонентов.**

Различные формы холестаза можно классифицировать следующим образом.

**По характеру течения:**

- Острый
- Хронический

**По наличию или отсутствию желтухи:**

- Безжелтушный
- Желтушный

**По наличию или отсутствию цитолиза:**

- Без цитолиза
- С цитолизом

**По механизму развития:**

1. Функциональный

- Внутрипеченочный
  - врожденный
  - приобретенный

2. Механический

- Внутрипеченочный
  - неполный
- Внепеченочный (обструктивный)
  - неполный
  - полный

**Патогенез** холестаза многообразен и включает нарушение образования желчных кислот из холестерина, повышение проницаемости желчных канальцев, усиленную анаболическую активность гепатоцитов, иммунное повреждение желчных протоков, обструкцию просвета или внешнее сдавление крупных желчных протоков.

**Дифференциальный диагноз** различных форм холестаза обуславливает необходимость применения комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе методов визуализации желчевыводящих путей.

**Основные ферменты — маркеры холестаза**

**Щелочная фосфатаза (ЩФ)** печени является одним из изоферментов ЩФ, который входит в состав мембраны печеночных канальцев. Другими источниками ЩФ служат костная ткань, тонкая кишка, почки, плацента. Повышение содержания ЩФ отражает, вероятнее всего, ускоренный синтез фермента, а не увеличение проницаемости мембран клеток каналикулярного эпителия или неспособность удалить уже находящийся в циркуляции фермент. Изолированное повышение уровня ЩФ может свидетельствовать об инфильтративном поражении печени (злокачественная опухоль, абсцесс, гранулема). Очень высокий уровень ЩФ обычно наблюдается при обструкции билиарного тракта, склерозирующем холангите, первичном билиарном циррозе. Умеренное повышение нередко наблюдается при гепатитах и циррозах печени различной этиологии. Печеночное происхождение ЩФ косвенно подтверждается одновременным обнаружением повышенных показателей других ферментов холестаза.

**γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ; γ-глутамилтранспептидаза)** является чувствительным, но не специфическим индикатором гепатобилиарных заболеваний. Уровень ГГТ может повышаться при ряде других патологических состояний — почечной недостаточности, инфаркте миокарда, панкреатите, сахарном диабете. Выработку ГГТ индуцирует алкоголь. Для холестаза характерно одновременное повышение уровня ЩФ.

**5'-Нуклеотидаза** присутствует в печени и других органах; повышение

уровня этого фермента в крови обусловлено выходом его из гепатобилиарных структур под влиянием detergentного действия желчных кислот на плазматические мембраны. Определе-

ние 5'-нуклеотидазы целесообразно в педиатрической практике, когда необходимо дифференцировать физиологическое повышение уровня ЩФ от такового при нарушениях функции печени.

## Цитолитический синдром

**Цитолитический синдром возникает вследствие нарушения структуры клеток печени и главным его фактором является нарушение целостности мембран гепатоцитов. Цитолитический синдром отражает повышение концентрации трансфераз (трансаминаз), а также билирубина в сыворотке крови.**

**Аспартатаминотрансфераза (АсАТ; глутаматоксалоацетаттрансаминаза)** локализуется в цитозоле и митохондриях гепатоцитов, скелетных мышц, почек, сердца, мозга и поджелудочной железы, **аланинаминотрансфераза (АлАТ; глутаматпируваттрансаминаза)** — преимущественно в цитозоле гепатоцитов. В связи с этим АлАТ является более чувствительным и специфичным (и часто первым) маркером повреждения клеток печени. Вместе с тем преобладающее увеличение концентрации АсАТ характерно для алкогольного поражения печени, особенно

при сочетании со значительным повышением уровня ГГТ.

Степень повышения активности трансаминаз обычно связана с объемом или выраженностью поражения печени, однако не может служить фактором, определяющим прогноз заболевания. Увеличенная активность трансаминаз, регистрируемая на протяжении 6 мес и более, служит признаком хронического гепатита.

Максимальные уровни трансаминаз наблюдаются у пациентов с острым вирусным и лекарственным гепатитом и особенно при ишемической гепатопатии и фульминантной (молниеносной) печеночной недостаточности — в 100—150 раз превышающие норму. Значительный рост активности трансаминаз может отмечаться при остром холецистите и остром деструктивном панкреатите. Снижение уровня ферментов цитолиза наблюдается на терминальной стадии заболевания печени.

## Иммуновоспалительный синдром

Большинство острых и хронических болезней печени сопровождаются разнообразными нарушениями клеточного и гуморального иммунитета.

**Гуморальные иммунные реакции** находят свое отражение в повышении концентрации сывороточных  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов классов А, М, G, образовании противоорганных антител. Гипергаммаглобулинемия при хроническом гепатите имеет черты поликлональной,

однако при этом преобладает выработка иммуноглобулинов того или иного класса в зависимости от патогенетических особенностей заболевания. Так, для хронических вирусного и аутоиммунного гепатитов характерно преимущественное повышение уровня IgG, для первичного билиарного цирроза — IgM, для алкогольного поражения печени — IgA.

В число противоорганных антител, имеющих значение для диагностики аутоим-

**Таблица 28.3 Специфические аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени**

Заболевание	Антитела
Аутоиммунный гепатит типа 1	ANA и/или SMA, ASGP-R
Аутоиммунный гепатит типа 2	Анти-LKM-1
Первичный билиарный цирроз	AMA

мунных заболеваний печени, входят анти-нуклеарные антитела (ANA), антитела к гладким мышечным клеткам (SMA), антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM-1, -3), антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGP-R) табл. 28.3.

Большинство гепатологов считают возможным включение положительных результатов исследования аутоантител в диагностический алгоритм, если их обнаруживают в разведении 1:80 и более.

**Клеточные иммунные реакции** проявляются изменением нормального со-

отношения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, количества клеток, несущих те или иные поверхностные мембранные маркеры, а также сывороточных концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, отражающих функциональную активность клеток иммунной системы. Клиническое значение определения маркеров клеточного иммунитета ограничено сложностью и высокой стоимостью методов исследования, а также лабильностью и низкой специфичностью соответствующих показателей.

## Печеночная недостаточность

**Нарушение синтетической функции** печени отражают снижение сывороточных концентраций альбумина, протромбина и других факторов свертывания крови, холинэстеразы, холестерина. Снижение обезвреживающей функции сопровождается увеличением концентраций сывороточного аммиака, ароматических аминокислот, фенолов, которые в определенной степени коррелируют с выраженностью печеночной энцефалопатии.

**Гипоальбуминемия** часто сочетается с асцитом и увеличением экстраваскулярного содержания альбумина наряду со снижением его концентрации в сыворотке крови. При циррозе выраженность гипоальбуминемии коррелирует с его тяжестью; при острых заболева-

ниях печени это состояние наблюдается значительно реже. Снижение концентрации альбумина в сыворотке крови может сопровождать также болезни почек с нефротическим синдромом, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта.

Среди факторов свертывания крови, которые синтезируются в основном печенью, в клинической практике обычно определяют протромбиновый индекс или протромбиновое время (фактор II). Вместе с тем первоначально происходит снижение уровня фактора VII вследствие его наиболее короткого периода полужизни, затем — факторов X и IX. Синтез фактора V не зависит от содержания витамина K, поэтому его определение позволяет дифференцировать де-

фицит витамина К от печеночной недостаточности при снижении протромби-

нового индекса или увеличении протромбинового времени.

### **Литература**

---

1. *Ивашкин В.Т., ред. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: М-Вести; 2002; с. 10—28.*
2. *Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. Springer. 2002; p. 191—350.*

## Лихорадка

Известно, что нормальное значение температуры тела (при измерении утром в полости рта) составляет  $36,7^{\circ}\text{C}$  ( $36—37,4^{\circ}\text{C}$ ). Эти показатели характерны для 95% здоровых лиц. При измерении в прямой кишке и во влагалище значения температуры на  $0,5^{\circ}\text{C}$  выше, чем в полости рта, а при измерении в подмышечной впадине — на  $0,5^{\circ}\text{C}$  ниже. Ректальная температура более достоверна по сравнению с температурой в полости рта, в частности при дыхании открытым ртом или тахипноэ.

Нормальная температура тела варьирует в течение суток в пределах  $0,5—1,0^{\circ}\text{C}$ . Утром она обычно ниже, чем вечером. Максимальная температура тела наблюдается во второй половине дня. Небольшое повышение ее отмечается после овуляции и в I триместре беременности.

Механизм развития лихорадки обычно следующий. При воздействии определенных факторов (возбудителей инфекции) на соответствующие моноциты-макрофаги происходит выработка пирогенных цитокинов, перестраивающих центр терморегуляции гипоталамуса на более высоком уровне. К пирогенным цитокинам относятся интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухоли,  $\gamma$ -интерферон, ИЛ-6. Повышение температуры тела является результатом или возросшей теплопродукции (например, озноб), или сниженной теплоотдачи (например, периферическая вазоконстрикция). При лихорадке, вызванной цитокинами, температура тела редко превышает  $41,1^{\circ}\text{C}$ , если нет структурного повреждения гипоталамуса.

Гипертермия, не опосредованная цитокинами, возникает в том случае, если теплопродукция превышает теплоотда-

чу или при нарушении теплоотдачи. Она наблюдается, в частности, при тепловом ударе. Гипертермия характеризуется значительным повышением температуры тела. Она может достигать критических значений (более  $41,1^{\circ}\text{C}$ ), что ведет к необратимым повреждениям мозга. При этом суточные колебания температуры тела отсутствуют.

**Злокачественный нейролептический синдром** встречается редко, чаще всего в виде реакции идиосинкразии на нейролептики: галоперидол и флуфеназин. Характеризуется гипертермией, вегетативными нарушениями, ригидностью мышц и нарушениями сознания. Имеет клиническое и патофизиологическое сходство со злокачественной гипертермией в ответ на введение ингаляционных анестетиков.

Появление лихорадки свидетельствует о наличии болезни, в частности инфекционного процесса, и об изменении состояния больного. При некоторых болезнях (малярия, боррелиоз или некоторые лимфомы, особенно болезнь Ходжкина) отмечаются очень характерные температурные кривые. Степень повышения температуры тела не обязательно коррелирует с тяжестью болезни. Фебрильная температура более характерна для детей, чем для взрослых. У пожилых больных, у новорожденных, а также на фоне приема некоторых ЛС (например, НПВС, кортикостероидов) может быть нормальная или даже пониженная температура тела.

Значительное повышение температуры тела может привести к тяжелым метаболическим расстройствам. Высокая температура в I триместре беременности может вызвать пороки развития плода (анэнцефалию). При лихорадке повыша-

ется потребность в инсулине, нарушается метаболизм и распределение ЛС.

В медицинской практике чаще встречаются остропротекающие кратковременные лихорадочные состояния инфекционного происхождения. Как правило, диагноз устанавливается относительно легко. Если **лихорадка продолжается более трех недель и подъемы температуры превышают 38,3°C, а диагноз после обычного обследования в течение недели остается неясным, то такая лихорадка называется лихорадкой неясной природы.**

При анализе 199 историй болезни пациентов с лихорадкой неясной природы, наблюдавшихся в 80-х гг. прошлого века, были выявлены следующие причины лихорадки. В 23% случаев — инфекции, особенно туберкулез, цитомегаловирусная инфекция и абсцессы; полиорганное поражение — гигантоклеточный артериит или болезнь Стилла в 22%, злокачественные опухоли — гематологические и солидные в 7%, лекарственная лихорадка — в 3%, искусственная лихорадка — в 4%, привычная гипертермия — в 3%, другие причины (эмболия легочной артерии или болезнь Крона) — в 15%. В 26% случаев диагноз не был окончательно установлен. УЗИ и КТ, часто выполняемые повторно после предшествующих малоинформативных исследований, помогли установить диагноз в 15% случаев соответственно. Для диагностики лихорадки неясной природы обычно используют меченые галлием-67 лейкоциты и меченый иммуноглобулин человека. Длительное наблюдение за больными с лихорадкой неясной природы показало, что у половины из них клинические симптомы регрессировали во время пребывания в стационаре или вскоре после выписки из него. У остальных больных в 20% случаев окончательный диагноз был установлен, как

правило, в течение двух месяцев после выписки, а у 30% лихорадка персистировала или рецидивировала в течение нескольких месяцев или даже лет.

При возникновении лихорадки у людей, вернувшихся из путешествий, в круг дифференциальной диагностики обычно включают тропические инфекции — малярию, дизентерию, гепатит и лихорадку денге.

Лихорадка неясной природы обычно отмечается у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных, хотя сама по себе ВИЧ-инфекция редко является причиной длительной лихорадки. У ВИЧ-инфицированных лихорадка обычно появляется на поздних стадиях болезни. Ее наиболее частыми причинами являются диссеминация инфекции *Mycobacterium avium*, пневмоцистная пневмония (возбудитель *Pneumocystis carinii*), цитомегаловирусная инфекция, диссеминированный гистоплазмоз и лимфомы.

---

## Основные причины лихорадки и гипертермии

---

### ■ Инфекции

Бактериальные, вирусные, риккетсиозные, грибковые, паразитарные.

### ■ Аутоиммунные заболевания

Системная красная волчанка, узелковый полиартериит, ревматизм, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, болезнь Стилла у взрослых, гранулематоз Вегенера, васкулит, рецидивирующая хондропатия. При дерматомиозите, ревматоидном артрите у взрослых лихорадка выражена в меньшей степени.

### ■ Заболевания центральной нервной системы

Геморрагический инсульт, травмы головы, опухоли головного и спинного мозга,

дегенеративные заболевания центральной нервной системы (например, рассеянный склероз), повреждения спинного мозга. У этих больных отмечается не “истинная лихорадка”, а нарушение процессов терморегуляции.

#### ■ Злокачественные опухоли

Первичные опухоли (например, опухоль ободочной и прямой кишки, печени, почек, нейробластома), метастазы опухолей в печень.

#### ■ Болезни крови

Лимфомы, лейкемии, гемолитические анемии.

#### ■ Заболевания сердечно-сосудистой системы

Инфаркт миокарда, тромбофлебит, эмболия легочной артерии.

#### ■ Заболевания желудочно-кишечного тракта

Воспалительные заболевания кишечника, абсцесс печени, алкогольный гепатит, гранулематозный гепатит.

#### ■ Болезни эндокринной системы

Тиреотоксикоз или феохромоцитомы могут сопровождаться повышением температуры тела в связи с нарушением терморегуляции.

#### ■ Заболевания, вызванные химическими веществами

Реакции на ЛС (включая сывороточную болезнь), злокачественный нейролептический синдром, злокачественная гипертермия при введении анестетиков, серотониновый синдром.

#### ■ Другие болезни

Саркоидоз, семейная средиземноморская лихорадка, повреждения тканей и гематомы.

#### ■ Искусственная лихорадка

Лихорадка обычно хорошо переносится. При повышении температуры тела выше 40°C может потребоваться симптоматическое лечение. Если температура выше 41°C, необходима неотложная медицинская помощь.

---

### ЛС для борьбы с лихорадкой

---

#### ■ Средства для наружного охлаждения

Обтирания полуспиртовым раствором, холодные компрессы, пузыри со льдом, клизмы и ванны с ледяной водой понижают температуру тела и улучшают самочувствие.

#### ■ Антипиретики

В отсутствие выраженных гемодинамических расстройств обычно антипиретики не требуются.

Эффективны **аспирин** или **парацетамол** 325—650 мг каждые 4 ч. Эти препараты лучше назначать постоянно. Нерегулярный прием антипиретиков часто приводит к колебанию уровня ЛС в крови и соответственно колебаниям температуры тела, что проявляется ознобом и профузным потоотделением.

#### ■ Антимикробные ЛС

Во многих случаях антибиотики назначают эмпирически. Если удалось выявить возбудителя, необходимо проводить специфическую антибиотикотерапию. При подозрении на развитие инфекционного процесса тяжелого течения антибиотики широкого спектра назначают немедленно, до подтверждения диагноза. Это особенно важно для пациентов с нестабильной гемодинамикой, с нейтропенией (число нейтрофилов менее  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , или 500 в 1 мкл), в отсутствие селезенки или при наличии иммуносупрессии (пациенты,



получающие системные кортикостероиды, азатиоприн, циклоспорин или другие иммуносупрессоры; ВИЧ-инфицированные). Для лечения лихорадящих пациентов с нейтропенией после курса химиотерапии безопасным и эффективным считается парентеральное введение **цефтриаксона**. При подозрении на грибковую инфекцию у длительно лихорадящих пациентов с нейтропенией эффективным и менее токсичным препаратом по сравнению с **амфотерицином В** является **флуконазол**.

### Литература

1. Armstrong W.S., et al: Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 341.
2. Yung A., Stanley P. Problems in infectious diseases. In: K. Smiyh et al., editors *Problems in clinical medicine*. Sydney: MacLennan and Petry, 1990; p. 326–35.
3. Cunha B.A. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10:11.
4. Saper C.B., Breder C.D. The neurologic basis of fever. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1880.
5. de Kleijn E.M., van Lier H.J., van der Meer J.W. Fever of unknown origin (FUO). Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group *Medicine* 1997; 76: 401–6.
6. Benito N., et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1577.

## Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

Разрушение экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) при хроническом панкреатите или в результате резекции органа по поводу рака вызывает прогрессирующее снижение секреции бикарбонатов и ферментов, однако клинические проявления нарушения переваривания пищи развиваются лишь при деструкции более 90% паренхимы органа. В первую очередь развивается **недостаточность липазы**, что проявляется нарушением всасывания жиров, жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, однако это редко приводит к поражению костей, расстройствам свертывания крови. При хроническом панкреатите вследствие дефицита протеаз нарушается расщепление связи витамин В<sub>12</sub>—R-белок и снижается секреция кофакторов, определяющих всасывание витамина В<sub>12</sub>, однако клинические симптомы этого состояния наблюдаются редко.

При длительном течении панкреатита по мере разрушения паренхимы интенсивность болевых приступов становится менее выраженной (однако продолжающийся прием алкоголя может вызвать сохранение болей), и при уменьшении объема функционирующей паренхимы до 10% от нормы появляются признаки **синдрома мальабсорбции** (полифекалия, жирный стул, похудание).

Основным методом оценки внешнесекреторной функции ПЖ является **копрологическое исследование**. При выраженной недостаточности ПЖ каловые массы приобретают серый оттенок, зловонный запах и жирный вид. Увеличивается общее количество каловых масс (в норме масса составляет 50—225 г/сут). Повышенное содержа-

ние нейтрального жира в кале — **стеаторея** — является признаком выраженной недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ. Исследование должно проводиться на фоне приема пациентом достаточного количества жира (100 г/сут в течение 2—3 дней до анализа), наиболее характерно обнаружение крупных капель (диаметром более 8 мкм). О наличии **креатореи** свидетельствует обнаружение 10 мышечных волокон в поле зрения и более при исследовании на фоне употребления пациентом мясной пищи (около 200 г мяса в день). **Количественное определение жира в кале по Ван-де-Крамеру** является достаточно точным методом оценки внешнесекреторной недостаточности, однако трудоемкость данного метода препятствует его клиническому применению.

“Золотым стандартом” диагностики нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы является **секретин-панкреозиминный тест**; используются **тест Лунда**, бентиромид-тест, двойной тест Шиллинга.

➤ См. ст. “Хронический панкреатит”.

Наиболее удобным для пациентов является определение **эластазы в кале иммуноферментным методом**, чувствительность и специфичность которого вполне сравнимы с аналогичными характеристиками секретинпанкреозиминного теста.

Показаниями к заместительной терапии при панкреатической внешнесекреторной функции ПЖ являются **исключительно клинические симптомы**: похудание, стеаторея, метеоризм. Классическая рекомендация определения содер-

жания жира в кале перед назначением лечения в настоящее время потеряла свое значение из-за трудоемкости и **низкой чувствительности**.

Для купирования недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ используют различные препараты ее экстрактов. Разовая доза ферментов, которая рекомендуется для лечения недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ, должна содержать не менее 20 000—40 000 ед. липазы. Обычно пациент должен принимать 2—4 капсулы ЛС (по 20 000—25 000 ед. липазы) при основных приемах пищи и по 1—2 капсулы (по

8000—10 000 ед. липазы) при приемах небольшого количества пищи. При тяжелой стеаторее дополнительно назначают жирорастворимые витамины (А, D, Е, К), а также витамины группы В.

---

### Литература

1. *Farting M., Ballinger A. Drug therapy of gastrointestinal and liver diseases. London, Martin Dunitz. 2001; p. 221—33.*
2. *Roberts I.M. Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. Pancreas. 1989; 4: 496—503.*

## Мальабсорбция

Термин “мальабсорбция” применяется для обозначения нарушения всасывания пищевых продуктов при изменении процессов их внутриполостного переваривания, мембранного транспорта в слизистой оболочке тонкой кишки, уменьшении поверхности всасывания и нарушении оттока расщепленных компонентов от тонкой кишки. Различают тотальную и парциальную мальабсорбцию.

Приблизительно у 5% пациентов с хронической диареей (масса кала более 200 г/сут) длительною более 1 мес можно обнаружить признаки мальабсорбции. Если диарея большого объема сочетается с потерей массы тела (МТ) и болями в животе, мальабсорбция диагностируется в 50% случаев.

В норме переваривание и всасывание можно разделить на три фазы.

- **Внутриполостная фаза.** На этом этапе жиры, белки и углеводы, поступившие с пищей, гидролизуются и растворяются под воздействием сока поджелудочной железы (ПЖ) и желчи. Жиры разрушаются липазой ПЖ до моноглицеридов и жирных кислот, которые вместе с желчными кислотами образуют мицеллы. Мицеллы крайне важны для растворения и всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Белки разрушаются протеазами ПЖ до ди- и трипептидов и аминокислот. Нарушение внутриполостного переваривания связано с недостаточной внутриполостной концентрацией ферментов ПЖ или желчных кислот.

**Недостаточность внешнесекреторной (экзокринной) функции ПЖ** развивается на фоне хронического панкреатита, муковисцидоза и рака ПЖ. Кроме того, ферменты ПЖ могут дезактивироваться в полости тонкой кишки при гиперсекреции соляной кислоты (син-

дром Золлингера—Эллисона). Значительная недостаточность ферментов ПЖ, как правило, приводит к выраженной стеаторее (вследствие мальабсорбции триглицеридов), часто потеря жиров составляет более 40 г/сут, что сопровождается снижением МТ, метеоризмом и диареей большого объема. Переваривание белков и углеводов нарушается в меньшей степени и обычно не приводит к появлению клинических симптомов. Так как функция мицелл и кишечное всасывание остаются в пределах нормы, симптомы недостаточности других пищевых компонентов и витаминов развиваются редко.

Снижение концентрации желчных кислот может возникать вследствие обструкции желчевыводящих путей и холестатических заболеваний печени. Так как желчные кислоты всасываются в конечном отделе подвздошной кишки, резекция этого отдела кишечника (например, при болезни Крона) приводит к снижению внутриполостной концентрации желчных кислот. Кроме того, разрушение и потеря желчных кислот могут быть вызваны избыточным ростом бактерий в тонкой кишке, избыточной секрецией желудком соляной кислоты, а также приемом ЛС, связывающих желчные кислоты (например, холестирамина). Недостаточность желчных кислот в кишечнике приводит к незначительной стеаторее (вследствие мальабсорбции жирных кислот и моноглицеридов), как правило, менее 20 г/сут. Потеря МТ незначительна. Часто развивается недостаточность жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), что сопровождается тенденцией к кровотечениям, остеопорозом и гипокальциемией (табл. 28.4). Всасывание остальных

**Таблица 28.4 Клинические и лабораторные признаки мальабсорбции**

Симптом	Лабораторный признак	Нутриенты, минеральные элементы и витамины
Стеаторея (светлый стул большого объема)	Увеличение содержания жира в кале; снижение уровня холестерина в сыворотке крови	Жир
Диарея (повышение содержания воды в стуле)	Увеличение содержания жира в кале; положительный дыхательный тест с желчными кислотами	Жирные кислоты или желчные кислоты
Потеря массы тела; истощение (потеря мышечной массы); слабость, утомляемость, вздутие живота	Увеличение содержания жира и азота в кале; снижение всасывания глюкозы и ксилозы	Энергетические составляющие пищи (жиры, белки, углеводы)
Железодефицитная анемия	Гипохромная анемия; низкая концентрация железа в сыворотке крови	Железо
Мегалобластная анемия	Макроцитоз; снижение всасывания витамина В <sub>12</sub> (В <sub>12</sub> , меченный <sup>67</sup> Со); снижение концентрации витамина В <sub>12</sub> в сыворотке крови и фолатов в эритроцитах	Витамин В <sub>12</sub> или фолиевая кислота
Парестезии; судороги; положительные симптомы Труссо и Хвостека	Снижение концентрации кальция, магния и калия в сыворотке крови	Кальций, витамин D, магний, калий
Боли в костях; патологические переломы; деформации скелета	Остеопороз по данным рентгенографии и денситометрии	Кальций
Склонность к кровотечениям (экхимозы, мелена, гематурия)	Увеличение протромбинового времени	Витамин К
Отеки	Снижение альбумина сыворотки крови; увеличение концентрации α <sub>1</sub> -антитрипсина в кале (антипротеазы)	Белки (или энтеропатия с потерей белка)
Никтурия; вздутие живота	Увеличение количества жидкости в тонкой кишке по данным рентгенологического исследования	Вода
Непереносимость молока (схваткообразные боли, метеоризм, диарея)	Тест на переносимость лактозы; снижение концентрации лактозы в слизистой оболочке	Лактоза

компонентов не нарушено. Попадание желчных кислот в толстую кишку приводит к водной секреторной диарее.

- **Мембранная фаза.** Для этой фазы требуется достаточная площадь поверхности нормального эпителия тонкой киш-

ки. **Ферменты щеточной каемки энтероцитов** необходимы для гидролиза дисахаридов ди- и трипептидов. Мальабсорбция отдельных компонентов может развиваться вследствие изолированной ферментативной недостаточности ще-

точной каемки. За исключением лактозной недостаточности данные нарушения обычно имеют наследственный характер и диагностируются в детском возрасте. Мальабсорбция на фоне первичных поражений слизистой оболочки, обширной резекции тонкой кишки (синдром короткой кишки) и лимфомы обсуждаются ниже. Эти заболевания сопровождаются мальабсорбцией всех пищевых составляющих: жиров, белков и аминокислот. В зависимости от тяжести мальабсорбции возможно сочетание самых различных симптомов, представленных в **таблице 28.4**.

- **Абсорбтивная фаза. Нарушение лимфооттока** приводит к изменению абсорбции хиломикронов и липопротеинов, что сопровождается стеатореей и значительной потерей белка или “энтеропатией с потерей белка”.

Клинические проявления мальабсорбции крайне разнообразны и могут быть представлены как тяжелой стеатореей со значительной потерей МТ, так и изолированными гематологическими или биохимическими отклонениями, обнаруживаемыми при случайном обследовании. С практической точки зрения наиболее важно, чтобы диагностика и лечение были направлены на выявление или исключение основного заболевания, а не собственно мальабсорбции.

В типичных случаях ведущими симптомами становятся диарея и потеря МТ, однако и при менее выраженных, или малосимптомных, формах требуется более тщательное обследование пациента для диагностики мальабсорбции. В связи с этим крайне важен подробный сбор жалоб и анамнеза, особое внимание при этом следует обратить на жалобы на частый полуоформленный стул, чувство дискомфорта в животе, необъяснимое снижение МТ, слабость, снижение вы-

носливости, изменения на коже, боли в костях (см. **табл. 28.4**).

Помимо клинических, лабораторных данных и симптомов, представленных в таблице 2, дополнительными ключами к выяснению причины мальабсорбции могут служить.

#### **Состояние после оперативного вмешательства на ЖКТ:**

- резекция желудка или гастрэктомия;
- резекция тонкой кишки (тощая кишка, подвздошная кишка, размер резекции, повреждение илеоцекального клапана);
- частичная и тотальная резекция ПЖ;

#### **Наличие в анамнезе хронического панкреатита.**

#### **Наличие в анамнезе или признаки хронического холестаза.**

#### **Наличие в анамнезе лучевой терапии.**

Некоторые заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией, часто имеют наследственный характер.

- Целиакия.
- Болезнь Крона.
- Муковисцидоз.
- Дисахаридазная недостаточность.

При клиническом обследовании обращают внимание на симптомы, перечисленные в **таблице 28.4**. Кроме того, необходимо помнить, что ни один из них не является специфическим маркером мальабсорбции.

Данные лабораторных исследований также позволяют сделать предположение о мальабсорбции: макро- или микроцитарная анемия, снижение концентрации железа сыворотки крови, ферритина, кальция, магния, уровня общего белка и альбумина, холестерина и укорочение протромбинового времени.

Если данные клинического и лабораторного исследования свидетельствуют о

мальабсорбции, следует исследовать кал для выявления стеатореи и исключения паразитарных инфекций.

До внедрения эндоскопических методов и методов визуализации органов брюшной полости — УЗИ, эндосонография, рентгенография, КТ, МРТ и т.д. — ведущее место в диагностике мальабсорбции занимали функциональные тесты для определения активности желудочного сока, желчи и секрета ПЖ. В настоящее время нецелесообразно использование огромного арсенала функциональных тестов у каждого пациента с предполагаемой мальабсорбцией. Диагностический поиск должен быть направлен в первую очередь на обнаружение лежащей в основе патологии, а не подтверждение собственно “синдрома мальабсорбции”.

**Диагностический поиск начинается со следующих этапов.**

- Тщательный сбор анамнеза, включая уточнение принимаемых ЛС, путешествия, особенностей питания.
- Наследственный анамнез.
- Выявление симптомов мальабсорбции при объективном обследовании.
- Объем стула, примесь слизи, крови, обнаружение паразитов.
- Стандартное лабораторное обследование.

При необходимости дальнейшее обследование включает исключение мальабсорбции углеводов (с помощью дыхательного водородного теста), целиакии (выявление антител к эндомизину гладкой мускулатуры, тканевой трансглутаминазе), лямблиоза, инфекции энтеропатогенными бактериями и паразитами. УЗИ органов брюшной полости позволяет оценить состояние желчного пузыря, печени, ПЖ, лимфатических узлов. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией проводится для исключения аутоиммун-

ного и связанного с инфекцией *Helicobacter pylori* гастрита, целиакии, болезни Крона, особенно с вовлечением двенадцатиперстной и тощей кишки. При подозрении на поражение подвздошной кишки (дефицит витамина В<sub>12</sub>, дефицит желчных кислот) показана илеоколоноскопия со взятием биопсии из подвздошной и толстой кишки. Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ подтверждается исследованиями кала для выявления эластазы и химотрипсина, кроме того, необходимо проведение КТ, МРТ или ретроградной холангиопанкреатографии для визуализации системы протоков ПЖ. При сохранении подозрения на поражение тонкой кишки проводится тест Шиллинга (причины недостаточности витамина В<sub>12</sub>), водородный дыхательный тест с глюкозой (синдром избыточного роста бактерий), клиренс α<sub>1</sub>-антитрипсина (кишечная потеря белка), рентгенологическое исследование тонкой кишки (свищи, дивертикулы, слепая петля, короткая кишка и т.д.), ангиография чревного ствола и мезентериальных артерий (ишемическое повреждение кишки).

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Весту. 2001.
2. Julio C. Bai. Malabsorption syndromes. *Digestion*. 1998; 59: 530—46.
3. Bohmer C.J., Tuynman H.A. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1013—6.
4. Caspary W.F. Malassimilations syndrome (Maldigestion — Malabsorption). In: Caspary W.F. *Handbuch der Inneren Medizin. Dunndarm*. Hrsg. — Berlin: Springer-Verlag; 1983; p. 585—626.

## Потеря массы тела

**Непроизвольная потеря массы тела** (МТ) часто является признаком тяжелого соматического или психического заболевания. Когда больной с удовлетворительным статусом питания предъявляет жалобы на снижение МТ, необходимо провести тщательный расспрос о сроках и степени похудения. Важную дополнительную информацию можно получить от родственников пациента или предыдущей медицинской документации.

После верификации самого факта снижения МТ необходимо провести ряд исследований для выяснения его причины: подробный сбор анамнеза и тщательное физикальное исследование, общепринятые лабораторные и инструментальные тесты: рентгенологическое исследование грудной клетки и верхних отделов желудочно-кишечного тракта, общий и биохимический анализ крови и мочи. Непроизвольная потеря МТ крайне редко бывает связана с каким-либо скрытым заболеванием. Соматические причины обычно выявляются при первичном обследовании. **Злокачественные опухоли, заболевания пищеварительной системы, депрессия — наиболее частые причины похудения.** Если первичный осмотр не дает результатов, объяснение может дать динамическое наблюдение за пациентом. При подозрении на депрессию, деменцию, нервную анорексию, другие

психические нарушения необходима консультация психиатра. Примерно в 25% случаев причину снижения МТ не удастся выявить.

Умеренное постепенное снижение МТ наблюдается у некоторых людей в пожилом возрасте. Это может быть связано с такими изменениями в организме, как снижение роста, уменьшение мышечной массы и снижение базального обмена веществ вследствие снижения потребности в энергии. Тем не менее быстрая непроизвольная потеря МТ свидетельствует об угрозе здоровью и жизни для пациентов любых групп. Помимо различных заболеваний, похудание у пожилых и лиц старческого возраста может быть обусловлено поражением жевательного аппарата, злоупотреблением алкоголя и социальной изоляцией.

Непроизвольная потеря МТ является частым осложнением таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера и СПИД.

### Литература

1. Marton K.I. et al. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. *Ann Intern Med* 1981; 95: 568.
2. Yaari S., et al. Voluntary and involuntary weight loss: associations with long-term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 546.



## Зуд заднего прохода (анальный зуд)

**Зуд заднего прохода (анальный зуд)** — клинический полиэтиологический синдром, субъективно проявляющийся от легкого чувства раздражения кожи в области заднего прохода, устраняемого обычными гигиеническими мероприятиями, до мучительных ощущений жжения и зуда в этой области, резко снижающих качество жизни больных и порой подталкивающих их к суицидальным мыслям.

Причины и механизмы развития эссенциальных (неврогенных) форм зуда не установлены.

Причинами вторичного анального зуда являются:

- Недостаточный гигиенический уход.
- Заболевания прямой кишки: геморрой, трещины заднего прохода, свищи, опухоли, дисфункции сфинктера заднего прохода, проктосигмоидит.
- Другие причины: кожные заболевания (экзема, аллергические реакции на мази), сахарный диабет, глистные инвазии (острицы, широкий лентец), хронический вагинит.

Степень зуда может варьировать от незначительных проявлений до крайне тягостных для больного чувства зуда и жжения, лишаящих его аппетита, сна и работоспособности. При эссенциальной (неврогенной) форме зуда может наблюдаться связь между обострением заболевания и воздействием стрессорных факторов.

Клиническое обследование должно включать тщательный опрос пациента и

клинический осмотр (выявление следов расчесов, или эскориаций, в анальной области, признаков кожных заболеваний).

Дальнейший диагностический поиск определяется результатами первичного обследования пациента. Анализ кала для выявления глистной инвазии, соскоб кожи для выявления грибов, определение уровня глюкозы крови позволяют подтвердить или опровергнуть начальный диагноз. Связь зуда с дефекацией предполагает тщательное изучение анального рефлекса с помощью манометрии, при проведении ректоскопии исключают наличие трещин, свищей и прочих органических изменений прямой кишки.

Дифференциальный диагноз между эссенциальным (неврогенным) зудом проводят с многочисленными заболеваниями, при которых анальный зуд может являться одним из симптомов (см. выше). Требуется исключение заболеваний прямой кишки: трещин, опухолей, проктита, геморроя и т. д.

➤ *См. гл.37 — “Заболевания прямой кишки и заднепроходного канала”.*

### Литература

1. Тревис С.П.Л., Тэйлор Р.Х., Масевич Дж.Дж. Гастроэнтерология. М.: Мед. литература. 2002.
2. Nakamura T., Amarnath L., Gilliland R., et al. The role of combination therapy in treatment of idiopathic rectal pain. *Gastroenterol* 1997; 4: 1412.

## Глава 29. Заболевания пищевода

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	266
Инфекционные и лекарственные эзофагиты	277
Ахалазия кардии	281
Эзофагоспам	284
Пищевод Баррета	287
Рак пищевода	291

Одним из наиболее распространенных и значимых заболеваний пищевода следует назвать гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Многочисленные исследования по эпидемиологии, патогенезу, оптимизации диагностики и установлению стандартов фармакотерапии позволили во многом раскрыть природу этого широко распространенного заболевания и добиться впечатляющих успехов в ведении пациентов. Сформировавшиеся представления о пищеводе Баррета, как об осложнении ГЭРБ, с одной стороны, и о предраковой патологии, с другой стороны, позволили вплотную приблизиться к разработке профилактических мероприятий аденокарциномы пищевода, в том числе с использованием рациональной фармакотерапии.

Более редкое распространение заболеваний пищевода, обусловленных нарушением его моторики, инфекционных и лекарственных эзофагитов диктует необходимость подробного рассмотрения этих патологических состояний на современном уровне. Следует отметить, что актуальность проблемы инфекционных и лекарственных эзофагитов в настоящее время возросла вследствие увеличения числа лиц с иммунодефицитными состояниями, а также увеличения потребления лекарственных средств в современном мире.

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

## Указатель описаний ЛС

### Антациды:

Алюминиево-магниевые  
ЛС с альгиновой кислотой 709

Алюминия гидроокись/  
магния гидроокись 706

*Маалокс* 809

Алюминия фосфат 710

Кальция карбонат 782

Кальция карбонат/  
Магния карбонат 781

Магния карбонат 812

Натрия гидрокарбонат 851

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол 801

*Ланзап* 800

Омепразол 869

*Гастрозол* 754

*Омез* 868

*Ромесек* 918

*Ультоп* 947

Пантопразол\* 903

Рабепразол 881

*Париет* 881

Эзомепразол 1002

*Нексиум* 860

### Средства, повышающие тонус и моторику ЖКТ:

Домперидон 765

*Мотилак* 840

*Мотилиум* 841

Метоклопрамид 827

Тегасерод

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

## Классификация

**Рефлюкс-эзофагит** — повреждение слизистой оболочки пищевода, видимое при эндоскопии; встречается у 30—45% больных.

**ГЭРБ без эзофагита (или эндоскопически негативная рефлюксная болезнь, или неэрозивная рефлюксная болезнь)** — повреждение слизистой оболочки пищевода, не выявляющееся при эндоскопическом исследовании; встречается более чем у половины больных.

Тяжесть субъективной симптоматики и продолжительность заболевания не коррелируют с эндоскопической картиной. При эндоскопически негативной рефлюксной болезни качество жизни больного страдает так же, как и при эрозивном эзофагите и наблюдаются характерные для заболевания показатели рН-метрии.

## Эпидемиология

Частота ГЭРБ, как правило, недооценивается, так как только около 25% больных с ГЭРБ обращаются к врачу. Кроме того, нередко им устанавливают неправильный диагноз. Распространенность заболевания можно приблизительно оценить по частоте изжоги — основному диагностическому признаку ГЭРБ. По данным статистических исследований, кислый вкус во рту и/или жгучую боль за грудиной, отмечают 21—40% жителей Западной Европы, 8% жителей США и 10—15% жителей России. Вероятность ГЭРБ высока, если изжога возникает с частотой не менее 2 раз в неделю, однако ее нельзя исключить и при более редкой частоте изжоги.

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ****гастроэзофагеальной рефлюксной болезни****Характерные симптомы**

- изжога (особенно при физическом напряжении, наклонах, в положении лежа, после еды или при приеме определенной пищи);
- регургитация (срыгивание кислоты);
- дисфагия (ощущение затруднения или препятствия при прохождении пищи по пищеводу), как правило, возникает при формировании пептической стриктуры пищевода

**Внепищеводные проявления**

- боли в грудной клетке (дифференциальный диагноз с коронарогенными болями наиболее важен)
- хронический кашель и приступы удушья (дифференциальный диагноз с ХНЗЛ)

**Методы диагностики**

Эндоскопия	24-часовая pH-метрия	Манометрия	Рентгенологическое исследование	Тест Бернштейна (перфузия 0,1N раствора соляной кислоты в пищевод, то при положительном результате теста сопровождается характерной для ГЭРБ симптоматикой). Может быть положительным при отсутствии изменений при эндоскопии или pH-метрии
------------	----------------------	------------	---------------------------------	---

**Достоинства**

Позволяет: ■ выявить эзофагит и классифицировать его ■ выявить пищевод Баррета и провести забор биоптатов для морфологического исследования	Позволяет: ■ количественно описать pH и эпизоды рефлюкса ■ оценить связь рефлюкса с симптомами	Позволяет: ■ определить давление нижнего пищевого сфинктера ■ имеет значение для решения вопроса об оперативном лечении ГЭРБ	Необходимо при наличии дисфагии. Позволяет выявить органические изменения (стриктуру, язву, грыжу пищевого отверстия диафрагмы). Рефлюкс определяется у 10-50% больных ГЭРБ	Позволяет определить чувствительность слизистой оболочки пищевода к кислоте. Может быть положительным при отсутствии изменений при эндоскопии или pH-метрии
---	--	--	---	---

**Ограничения**

Около 50—60% больных, страдающих от симптомов ГЭРБ, не имеют поражения пищевода, визуализируемого при эндоскопии	Не выявляет повреждение пищевода, дает нормальные показатели у 14—29% больных с эндоскопически подтвержденным эзофагитом	Не позволяет оценить наличие эзофагита. Низкие значения давления нижнего пищевого сфинктера часто встречаются у здоровых лиц	Возможно выявление эзофагита, однако чувствительность метода невелика	Чувствительность теста составляет 42—100% (среднее — 77%), специфичность 50—100% (среднее 86%)
--	--	--	---	--

**АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ****гастроэзофагеальной рефлюксной болезни****Диагноз ГЭРБ установлен****Рефлюкс-эзофагит****Эндоскопически  
негативная  
рефлюксная болезнь****Основные рекомендации по изменению образа жизни и привычек**

- Подъем головного конца кровати
- Отказ от пищи, которая оказывает расслабляющий эффект на НПС или обладает раздражающим действием: жиры, шоколад, мята, специи, лук, кофе, алкоголь, апельсиновый сок, томатный сок
- Избегание горизонтального положения тела в течение 3-4 часов после еды
- Прекращение курения
- Снижение веса
- Отказ от ношения тугих одежды
- При возможности прекращение приема некоторых лекарственных препаратов: бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, антихолинергические препараты и теофиллин

**Эти мероприятия имеют вспомогательный характер!**

**Медикаментозная терапия необходима!**

**Медикаментозная терапия**

Курсовое лечение рефлюкс-эзофагита 4—12 недель	Поддерживающее лечение рефлюкс-эзофагита 26—52 недели	Терапия эндоскопически негативной рефлюксной болезни
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ антацидные препараты и алгинаты — имеют вспомогательное значение</li> <li>■ прокинетики</li> <li>домперидон 20—40 мг/сут</li> <li>■ блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина:</li> <li>ранитидин 300 мг/сут</li> <li>фамотидин 40 мг/сут</li> <li>■ ингибиторы протонной помпы — самые эффективные препараты для лечения ГЭРБ:</li> <li>омепразол 20—40 мг/сут</li> <li>лансопразол 30—60 мг/сут</li> <li>рабепразол 20 мг/сут</li> <li>эзомерепразол 40 мг/сут</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ антацидные препараты и алгинаты</li> <li>■ прокинетики</li> <li>домперидон 20—40 мг/сут</li> <li>■ блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина:</li> <li>ранитидин 150—300 мг/сут</li> <li>фамотидин 20—40 мг/сут</li> <li>■ ингибиторы протонной помпы — самые эффективные препараты для поддерживающей терапии ГЭРБ</li> <li>омепразол 10—20 мг/сут</li> <li>лансопразол 15—30 мг/сут</li> <li>рабепразол 10 мг</li> <li>эзомерепразол 20 мг</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ антацидные препараты и алгинаты</li> <li>■ прокинетики</li> <li>домперидон 20—40 мг/сут</li> <li>■ блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина:</li> <li>ранитидин 300 мг/сут</li> <li>фамотидин 40 мг/сут</li> <li>■ ингибиторы протонной помпы:</li> <li>омепразол 20 мг/сут</li> <li>лансопразол 30 мг/сут</li> <li>рабепразол 10—20 мг</li> <li>эзомерепразол 20 мг — в режиме по требованию</li> </ul>

**Антирефлюксная хирургия рефлюкс-эзофагита**

Фундопликация по Ниссену, в том числе лапароскопическая:

- в редких случаях для тех больных ГЭРБ, которым не помогает поддерживающее лечение ингибиторами протонной помпы в адекватной дозе
- учитывать опыт и мастерство хирурга, риск операционной летальности, необходимость продолжения медикаментозной терапии у малой части больных даже после выполнения операции

## Этиология и патогенез

При ГЭРБ снижается давление покоя в нижнем пищеводном сфинктере и учащаются преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера. Эти эпизоды длятся 10 секунд или более и происходят вне зависимости от глотания. При этом давление в пищеводе снижается до уровня давления в желудке, и именно в этот момент происходит рефлюкс, в результате чего снижается уровень pH в пищеводе и развиваются характерные симптомы и/или повреждение пищевода.

Важными факторами, принимающими участие в патогенезе ГЭРБ, являются нарушение моторики пищевода и желудка; изменение резистентности слизистой оболочки пищевода; “агрессивность” компонентов желудочного содержимого.

Наибольшее значение имеют время контакта слизистой оболочки пищевода с кислотой и изменение ее резистентности. Как правило, при ГЭРБ слизистая оболочка пищевода более чувствительна к действию кислоты и пепсина, чем в норме, а уровень pH < 4 в пищеводе поддерживается на протяжении более чем 4—6% времени суток.

К факторам, предрасполагающим к ГЭРБ, относятся: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; курение; повышенное внутрибрюшное давление (избыточный вес, беременность); прием лекарственных средств, снижающих давление нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, антихолинэргические препараты, теофиллин).

## Клинические признаки и симптомы

### Типичные симптомы

- Изжога (особенно при физическом напряжении, наклонах, в положении ле-

жа, после еды или после определенной пищи).

- Регургитация.
- Одинофагия — боль при глотании и прохождении пищи по пищеводу.
- Дисфагия — ощущение затруднения или препятствия при прохождении пищи по пищеводу (как правило, при формировании пептической стриктуры пищевода).

**Внепищеводные (экстраэзофагеальные) симптомы**, вероятно, обусловлены вагальным рефлексом, возникающим вследствие раздражения слизистой оболочки пищевода кислотой, рефлекторным бронхоспазмом, связанным с желудочно-пищеводным рефлюксом, а также микроаспирацией желудочного сока и включают:

- боли в грудной клетке (по характеру могут напоминать коронарогенные);
- поражение органов дыхания — хронический кашель, бронхиальная астма, хронический бронхит, дисфония, ларингит, синусит, фарингит.

### Осложнения

- Стриктура пищевода — сужение пищевода из-за воспаления и формирования рубцовой ткани (встречается у 1,2—20% больных ГЭРБ).
- Язва пищевода — дефект слизистой оболочки пищевода, возникающий при воздействии агрессивных компонентов желудочного сока не только на слизистую оболочку, но и на подслизистый слой.
- Кровотечение (относительно редкое осложнение).
- Пищевод Баррета.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза, кроме оценки клинической картины, рекоменду-

ют проводить следующие исследования:

- **эндоскопию** — с целью выявления и классифицирования эзофагита, диагностирования пищевода Баррета, выполнения биопсии; однако около 50—60% больных ГЭРБ не имеют эндоскопических признаков заболевания;
- **24-часовую рН-метрию** — с целью определения общего времени, в течение которого уровень рН опускается ниже 4; с целью определения общего времени, в течение которого уровень рН опускается ниже 4 при вертикальном и горизонтальном положении тела; числа рефлюксов в сутки; с целью определения числа рефлюксов продолжительностью более 5 мин; длительности наиболее продолжительного рефлюкса; **“индекса симптома”** — отношения числа симптомов, возникающих при  $\text{pH} < 4$ , к общему числу симптомов, выраженного в процентах (позволяет установить корреляцию симптома с рефлюксом, а также подтвердить наличие ГЭРБ при нормальных значениях рН). Следует иметь в виду, что у 14—29% больных с эндоскопически подтвержденным эзофагитом и у 6—15% больных с «положительным» индексом симптома показатели рН-метрии в норме;
- **манометрию** — с целью измерения давления нижнего пищеводного сфинктера. Давление менее 10 мм рт. ст. указывает на повышенную подверженность пищевода действию агрессивных компонентов желудочного сока (чувствительность 58%, специфичность 84%). Метод имеет значение для решения вопроса об оперативном лечении ГЭРБ, но не позволяет диагностировать эзофагит. Следует иметь в виду, что низкие значения давления нижнего пище-

водного сфинктера часто встречаются в норме.

- **рентгенологическое исследование** (обязательно при наличии дисфагии) — с целью определения органических изменений: стриктуры пищевода, язвы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Возможно выявление эзофагита, однако чувствительность метода позволяет лучше диагностировать наиболее тяжелые формы. Гастроэзофагеальный рефлюкс рентгенологически определяется у 10—50% больных ГЭРБ;
- **тест Бернштейна** (перфузия 0,1N раствора соляной кислоты в пищевод) — с целью определения чувствительности слизистой оболочки пищевода к кислоте. Положительным результатом теста считается появление характерной для ГЭРБ симптоматики. Тест может быть положительным при отсутствии изменений при эндоскопии или рН-метрии. Чувствительность теста составляет 42—100%, специфичность 50—100%;
- **“щелочной тест”** — быстрое купирование симптоматики (исчезновение изжоги и/или загрудинных болей) в ответ на прием всасывающихся антацидов косвенно свидетельствует о наличии ГЭРБ.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Изжога (чувство жжения, возникающего за грудиной и обычно поднимающегося из подложечной области вверх) считается характерным признаком ГЭРБ. Даже при отсутствии эндоскопических признаков эзофагита наличие изжоги с высокой вероятностью позволяет предположить эндоскопически-негативную рефлюксную болезнь. Патологические рефлюксы при этой

форме ГЭРБ можно выявить с помощью рН-метрии.

### Дифференциальную диагностику ГЭРБ следует проводить:

- при болевом синдроме в грудной клетке — со стенокардией;
- при дисфагии с доброкачественными и злокачественными опухолями пищевода, с непептическими стриктурами пищевода (химическими, лекарственными, при болезни Крона, некоторых инфекционных эзофагитах);
- при желудочно-кишечном кровотечении с синдромом Мэллори—Вейса, с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода, с кровотечениями, осложняющими течение язвенной болезни;
- при бронхообструктивном синдроме с бронхиальной астмой, с хроническим бронхитом.

## Общие принципы лечения

### Цели лечения:

- максимально быстрое облегчение симптомов;
- заживление эзофагита;
- предотвращение рецидивов и осложнений ГЭРБ.

Традиционные рекомендации по изменению образа жизни и привычек (подъем изголовья кровати; отказ от пищи, оказывающий расслабляющий эффект на нижний пищеводный сфинктер или обладающий раздражающим действием — жиры, шоколад, мята, специи, лук, кофе, алкоголь, апельсиновый и томатный соки; прием пищи не позже, чем за 3—4 ч до сна; отказ от тугих одежды; прекращение курения; снижение веса; при возможности отказ от приема ряда лекарственных препаратов — бета-адреноблокаторов, нитратов, антагонистов каль-

ция, антихолинергических средств и теofilлина) малоэффективны.

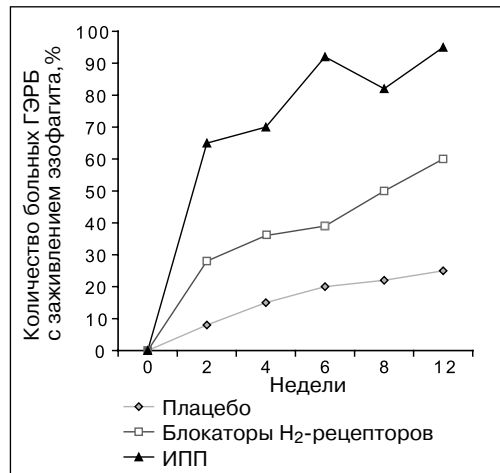
Для лечения ГЭРБ применяют лекарственные препараты различных классов:

- антациды;
- алгинаты;
- прокинетики;
- $H_2$ -блокаторы рецепторов гистамина;
- ИПП.

Выбор терапии определяется тяжестью рефлюкс-эзофагита.

Антациды и алгинаты в контролируемых клинических исследованиях не превышали по эффективности плацебо в отношении купирования симптомов и заживления эзофагита, поэтому их следует рассматривать в качестве вспомогательных средств.

Антагонисты  $H_2$ -рецепторов гистамина, напротив, показали эффективность в клинических исследованиях. Оптимальные результаты лечения получены при применении самых мощных блокаторов кислотной продукции — ИПП. Они превосходят антагонисты  $H_2$ -рецепторов гистамина как в отношении облегчения симптомов, так и исходов лечения эзофагита (рис. 29.1, 29.2, табл 29.1).



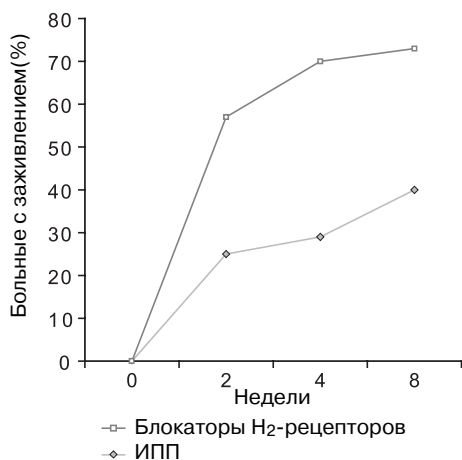
**Рисунок 29.1** Лечение рефлюкс-эзофагита различными классами антисекреторных препаратов (по N. Chiba et al., 1997)



**Таблица 29.1** Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (по N.Chiba, R.H.Hunt, 1999)

ЛС	Число клинических исследований	Число больных	Случаи рецидива у больных в течение года, %	Доверительный интервал для вероятности 95%
Лансопразол 30 мг 1 р/сут	5	328	18	14—22
Омепразол 20 мг 1 р/сут	6	433	21	18—26
Лансопразол 15 мг 1 р/сут	4	213	31	24—37
Омепразол 10 мг/сут	3	323	40	35—46
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина (все дозы)	5	301	63	58—69
Плацебо	3	295	72 (6 мес.)	66—77
Плацебо	4	297	82	77—86

Установлена связь между значениями внутрижелудочного pH, внутрипищеводного pH и заживлением рефлюкс-эзофагита. Заживление эрозий пищевода происходит в 80—90% случаев, если удается поддерживать показатели внутрижелудочного pH > 4

**Рис. 29.2** Купирование изжоги у больных рефлюкс-эзофагитом при применении различных классов антисекреторных препаратов (по N. Chiba et al., 1997)

не менее 22 ч/сут (**рис. 29.3**). Наиболее надежно такой результат обеспечивают ИПП, оказывающие самый мощный подавляющий эффект на желудочную секрецию. Рабепразол, в отличие от других ИПП, обеспечивает наиболее быстрое (в первые сутки приема) на-

**Рис. 29.3** Подавление секреции и исход лечения рефлюкс-эзофагита

ступление мощного и продолжительного антисекреторного эффекта. Именно это позволяет рекомендовать рабепразол в качестве “золотого стандарта” лечения ГЭРБ.

ИПП целесообразно использовать в качестве начальной терапии любой формы ГЭРБ. Они позволяют добиться быстрого улучшения клинической симптоматики и положительной динамики эндоскопических изменений, сократить время и затраты на лечение. ИПП обладают наилучшим соотношением “стоимость—эффективность” среди всех препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ.

В 5—10% случаев ГЭРБ лекарственная терапия малоэффективна. В связи с этим иногда применяют **антирефлюксную хирургию**, включая лапароскопическую. В целом эффективность антирефлюксной хирургии и поддерживающей терапии ИПП одинакова. Однако хирургическое вмешательство обладает рядом недостатков:

- результаты зависят от опыта хирурга;
- имеется риск летального исхода;
- в небольшой части случаев после операции остается необходимость в лекарственной терапии.

## РФТ эрозивного рефлюкс-эзофагита

### Инициальная терапия

#### Препараты выбора

**А** | Лансопразол 30—60 мг/сут **или**  
Омепразол 20—40 мг/сут **или**  
Рабепразол 20 мг/сут **или**  
Эзомепразол 40 мг/сут

Длительность основного курса лечения всеми ИПП составляет 4—8 недель, что определяется скоростью купирования симптоматики и динамикой эндоскопической картины.

### Другие препараты

**А** | Ранитидин 300 мг/сут **или**  
Фамотидин 40 мг/сут

Сочетанное назначение домперидона (10—20 мг 3 р/сут) возможно с блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина и ИПП.

### Поддерживающее лечение

После заживления эрозивного эзофагита на протяжении 26—52 недель показано поддерживающее лечение (при тяжелом эзофагите — пожизненно):

#### Препараты выбора

**А** | Лансопразол 15—30 мг/сут **или**  
Омепразол 10—20 мг/сут **или**  
Рабепразол 10—20 мг/сут **или**  
Эзомепразол 20 мг/сут

### Другие препараты

**А** | Домперидон 10—20 мг 3 р/сут **или**  
Ранитидин 150—300 мг/сут **или**  
Фамотидин 20 мг 40 мг/сут

### Вспомогательные средства

**А** | Антацидные средства **или**  
Алгинаты

## РФТ эндоскопически негативной рефлюксной болезни

### Основные препараты

**А** | Лансопразол 15 мг—30 мг/сут **или**  
Омепразол 10 мг—20 мг/сут **или**  
Рабепразол 10 мг/сут **или**  
Эзомепразол 20 мг/сут

Продолжительность курса лечения — 4 недели.

**Таблица 29.2 Необоснованные назначения при лечении эндоскопически негативной рефлюксной болезни**

Описание	Последствия ошибки
Недооценка изжоги как симптома серьезного заболевания Отношение к ГЭРБ как к расстройству, которое можно исправить изменением диеты и привычек.	Недостаточное или неадекватное лечение
Укорочение сроков лечения острой фазы поддерживающей терапии	Раннее возникновение рецидива заболевания

Другие препараты (при условии успешного купирования симптомов у конкретного больного).

**А** Антацидные средства *или*  
Алгинаты

+

Домперидон 10–20 мг 3 р/сут *или*  
Ранитидин 150 300 мг/сут *или*  
Фамотидин 40 20 мг/сут

### Ошибки и необоснованные назначения

См. табл. 29.2.

### Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности терапии при эндоскопически негативной ГЭРБ является исчезновение симптоматики. Боль часто исчезает в первый день приема ИПП. Однако для заживления эрозий пищевода требуется длительное время — 4–12 недель. Этим обусловлена продолжительность курса лечения рефлюкс-эзофагита и сроки контрольного эндоскопического исследования. Прогностическим показателем заживления эзофагита, особенно при лечении ИПП, является исчезновение симптомов ГЭРБ.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. *Болезни пищевода*. М.: Триада-Х, 2000; с. 56–68
2. Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Краткое руководство по гастроэнтерологии*. Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: ИД “М-Вести”, 2001; с. 82–86.
3. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Макаров Ю.С., Немытин Ю.В. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. №5, 2002; с. 19–22.
4. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease *Digestion*. 1992; v. 51 (Suppl. 1), p. 59–67.
5. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis *Jastroenterology*. — 1997; v. 112, p. 1798–1810.
6. Chiba N., Hunt R.H. Gastroesophageal reflux disease. In: *Evidence based gastroenterology and hepatology* (Ed. By J.McDonald, A.Burroughs, B.Feagan). — London: BMJ Books, 1999.
7. Dent J., Brun J., Fendric A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report *Gut*. 1999; v. 44 (suppl. 2), p. 1–16.

8. Dimenas E. *Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. Scand. J. Gastroenterol.* 1993; v. 28 (suppl. 199), p. 18—21.
9. Joelsson B., Johnsson F. *Heartburn – the acid test. Gut.* 1989; v. 30, p. 1523—5.
10. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut.* 1999; v. 45, p. 172—180.
11. Spechler S. *Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion.* 1992; v. 51 (suppl. 1), p. 24—29.
12. D. Pantoflickova, G. Dorta, M. Ravic, P. Jornod & A.L. Blum. *Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; v. 17, p. 1507—1514.



## Одинаковы ли блокаторы протонного насоса?

В октябре 2002 г. в Женеве в рамках X Европейской гастроэнтерологической недели на симпозиуме “Блокаторы протонного насоса: все ли они одинаковы?” обсуждались сходства и различия 5 основных препаратов из группы ингибиторов протонного насоса — омепразола, лансопризола, пантопризола, рабепразола и эзомепразола.

Обзор исследований показал, что, несмотря на ряд общих свойств, характерных для всех блокаторов протонного насоса, между ними существуют и клинически значимые различия, влияющие на ход лечения. Так, **рабепразол (Парие-ет)** отличается от других препаратов этой фармакологической группы более сбалансированным метаболизмом, который проходит не только в печени при участии изофермента CYP 2C19 цитохрома P450, (как остальные препараты этой группы), но в большей степени путем неэнзиматических превращений. Это, с одной стороны, обуславливает отсутствие взаимодействий рабепразола с диазепамом, фенитоином, варфарином и другими лекарственными средствами, а с

другой стороны, определяет отсутствие генетически детерминированного полиморфизма CYP 2C19, характерного для других ингибиторов протонного насоса. Последнее обстоятельство имеет крайне важное клиническое значение, поскольку обеспечивает стабильность метаболизма, клиренса и биодоступности препарата, а следовательно, и постоянство его мощного антисекреторного эффекта уже с первых часов приема.

Накопленный клинический опыт выявил и существенные различия в эффективности между отдельными блокаторами протонного насоса. В частности, антисекреторный эффект рабепразола начинается значительно быстрее, чем у других препаратов этой группы, что приводит и к более выраженному подавлению кислотной продукции. Так, в первые сутки после приема рабепразола (Парие-та) интрагастральный pH поддерживался на уровне более 4 на протяжении 45% времени, а после приема эзомепразола — лишь 30%. Следствием более быстрого антисекреторного эффекта рабепразола является и более быстрое исчезновение

клинических симптомов при его применении. Например, выраженная изжога в первый день приема 40 мг омепразола отмечалась у 14% больных с ГЭРБ, при приеме 20 мг рабепразола — у 8%, в первую ночь после приема указанных препаратов — соответственно, у 16% и 6% пациентов ( $p < 0,01$ ). Через 3 дня после начала лечения в группе получавших омепразол выраженная изжога наблюдалась у 8% больных, получавших рабепразол — лишь у 2% ( $p < 0,05$ ).

Недавно проведенная сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола, лансопразола и омепразола, показала, что рабепразол (Париет) быстрее уменьшал выраженность изжоги и диспепсических явлений по сравнению с другими препаратами. Более высокая эффективность рабепразола по сравнению с омепразолом была отмечена и при

курсовом применении у больных с дуоденальными язвами. Через 4 недели после начала лечения боли в дневное время исчезли у 92% больных, получавших рабепразол (20 мг), и лишь у 83%, получавших омепразол ( $p < 0,05$ ).

В связи с тем, что рабепразол (Париет) обеспечивает наиболее быстрое наступление мощного и продолжительного антисекреторного эффекта (с первых суток приема), его назначение для лечения заболеваний, сопровождающихся эрозивно-язвенными процессами в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке, более предпочтительно, чем других блокаторов протонного насоса. Эти свойства, а также стабильность антисекреторного эффекта и безопасность рабепразола (Париета) позволяют рекомендовать его в качестве “золотого стандарта” лечения ГЭРБ.

# Инфекционные и лекарственные эзофагиты

## Указатель описаний ЛС

### Аналоги нуклеотидов:

Ацикловир	735
Ганцикловир	

### Антациды:

Алюминия гидроокись/ магния гидроокись	706
<i>Маалокс</i>	809

### Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин	718
Эритромицин	1006

### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
<i>Ланзап</i>	800
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
<i>Омес</i>	868
<i>Ромесек</i>	918
<i>Ультоп</i>	947
Рабепразол	903
<i>Париет</i>	881
Эзомепразол	1002
<i>Нексиум</i>	860

### Местные анестетики:

Бензокаин	
-----------	--

### Противогрибковые ЛС:

Амфотерицин В	725
Итраконазол	778
Кетоконазол	785
Флуконазол	

### Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута субнитрат	
-------------------	--

**Инфекционные и лекарственные эзофагиты — острые воспалительные заболевания слизистой оболочки пищевода, вызванные инфекционными агентами или ЛС.**

## Классификация

Классификация эзофагитов основана на этиологическом принципе. (См. “*Этиология и патогенез*”).

В зависимости от морфологической картины выделяют катаральные, эрозивные, геморрагические и некротические эзофагиты.

## Этиология и патогенез

Инфекционные эзофагиты подразделяют на вирусные (наиболее часто встречаются эзофагиты, вызванные вирусом герпеса и цитомегаловирусом — ЦМВ), бактериальные (эзофагиты, вызванные *Lactobacillus*, *Mycobacterium tuberculosis*) и грибковые (эзофагиты, вызванные грибами рода *Candida*). Инфекционные эзофагиты нередко являются ранним симптомом иммунодефицита. Лекарственные эзофагиты могут встречаться у пациентов, принимающих такие лекарственные средства (ЛС), как доксициклин, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и др.

Повреждающее действие различных этиологических факторов приводит к быстрому развитию воспаления поверхностных, а затем глубоких слоев слизистой оболочки пищевода, часто с образованием эрозий. Иногда в патологический процесс вовлекается мышечная оболочка органа, особенно при коррозивных эзофагитах, что может осложняться перфорацией стенки пищевода. Острый эзофагит, как правило, приводит к нарушению прохождения пищи по пищеводу, а процессы воспаления и некроза — к развитию синдрома интоксикации.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Клинические симптомы включают в себя **одинофагию** — болезненное прохождение пищи — и **дисфагию** — затруднение прохождения пищи по пищеводу. Боли бывают острыми и настолько сильными, что заставляют больных отказаться от приема пищи. Интенсивность боли увеличивается при приеме грубой или горячей пищи и жидкости. Нередко наблюдается рвота алой кровью.

**Осложнения.** При выраженном остром эзофагите могут наблюдаться такие осложнения, как перфорация пищевода и кровотечение, ведущие к смерти больного. Клиническая картина перфорации пищевода включает в себя, кроме интенсивного болевого синдрома, пневмомедиастинум, подкожную эмфизему в области шеи. В дальнейшем присоединяются признаки воспалительного процесса: медиастинита, периезофагеального абсцесса. В отдаленном периоде могут возникать стриктуры и рубцовые сужения пищевода. При кандидозном эзофагите иногда наблюдается развитие кандидозного сепсиса.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз острого эзофагита основывается на данных анамнеза заболевания, а также результатах дополнительных исследований.

При **рентгенологическом исследовании** выявляется снижение тонуса пищевода. Складки слизистой оболочки утолщены, отечны, местами не дифференцируются.

При **эзофагоскопии** на фоне общей гиперемии слизистой оболочки, на поверхности которой определяется слизистое или геморрагическое отделяемое, видны

кровоточащие эрозированные и изъязвленные участки.

В случае кандидозного эзофагита на гиперемированной слизистой оболочке пищевода можно выявить рельефные желто-белые наложения; при микроскопическом исследовании приготовленных из этих наложений мазков обнаруживают мицелий гриба. При герпетическом эзофагите на слизистой оболочке пищевода выявляются небольшого размера пузырьки, которые, вскрываясь, образуют язвы. Пораженная поверхность, как правило, четко отделена от нормальной слизистой оболочки, но иногда герпетическое поражение занимает всю ее поверхность. Повреждения слизистой оболочки, вызванные ЦМВ, исходно проявляются гигантскими язвами, особенно в дистальной части пищевода. Важным методом диагностики цитомегаловирусного эзофагита является также иммуногистологическое исследование с моноклональными антителами к ЦМВ. *Mycobacterium tuberculosis* может вызвать появление глубоких язв в дистальном отделе пищевода.

Эндоскопическое исследование является наиболее информативным, а потому необходимым методом диагностики инфекционных и лекарственных эзофагитов. Специфические лабораторные тесты позволяют подтвердить диагноз.

Для лекарственного эзофагита характерно появление на слизистой оболочке пищевода одиночных или множественных язв.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Дифференциальная диагностика острых эзофагитов проводится с гастроэзофагеальной болезнью (ГЭРБ), раком пищевода.

## Общие принципы лечения

Лечение включает в себя назначение диеты, в состав которой входит механически, термически и химически щадящая пища, либо отказ от приема пищи и жидкости и назначение парентерального питания.

Необходимо применение антацидных и обволакивающих ЛС, местных анестетиков, антисекреторных ЛС, в ряде случаев — антибиотиков. При тяжелом эзофагите показано оперативное вмешательство. При инфекционных эзофагитах назначают соответствующее этиотропное лечение.

## РФТ лекарственного эзофагита

Для терапии лекарственного эзофагита рекомендуется комплексное применение **вяжущих и обволакивающих ЛС** в сочетании с **местными анестетиками и антисекреторными ЛС**:

Гидроокись алюминия и гидроокись магния внутрь 15,0 мл за 30 мин до еды **или**

Висмут субнитрат внутрь 0,5 г за 30 мин до еды, разведя в 30 мл воды

+

Бензокаин внутрь 0,3 г за 10–15 мин до еды, разведя в 15 мл воды

+

Лансопразол внутрь 30 мг 1 р/сут **или**

Омепразол внутрь 40 мг 1 р/сут **или**

Рабепразол внутрь 20 мг 1 р/сут **или**

Эзомепразол внутрь 40 мг 1 р/сут

**Антибиотики** применяют при появлении признаков перфорации пищевода, кровотечения, воспалительного процесса: медиастинита, периезофагеального абсцесса.

Амоксициллин внутрь 500 мг 2 р/сут **или**

Эритромицин внутрь 250 мг 4 р/сут

## РФТ инфекционного эзофагита

Для терапии инфекционного эзофагита рекомендуется комплексное применение **вяжущих и обволакивающих ЛС** в сочетании с **местными анестетиками и антисекреторными ЛС**:

Гидроокись алюминия и гидроокись магния внутрь 15,0 мл за 30 мин до еды **или**

Висмут субнитрат внутрь 0,5 г, разведя в 30 мл воды за 30 мин до еды

+

Бензокаин внутрь 0,3 г за 10–15 мин до еды, разведя в 15 мл воды

+

Лансопразол внутрь 40 мг 1 р/сут **или**

Омепразол внутрь 40 мг 1 р/сут **или**

Рабепразол внутрь 20 мг 1 р/сут **или**

Эзомепразол внутрь 40 мг 1 р/сут

## РФТ кандидозного эзофагита

Для терапии кандидозного эзофагита рекомендуется применение **противогрибковых ЛС**:

**Начальная терапия:**

Кетоконазол внутрь 0,4–0,8 г/сут, 21 день **или**

Флуконазол внутрь 0,05–0,4 г/сут, 21 день **или**

Флуконазол в/в 0,05–0,4 г/сут, 21 день



**ЛС резерва:**

Амфотерицин-В в/в 0,0003—0,0005 г/кг/сут, 7 дней **или**  
Итраконазол внутрь 0,2—0,4 г/сут, 21 день

**Поддерживающая терапия:**

Кетоконазол внутрь 0,2 г/сут **или**  
Флуконазол внутрь 0,05—0,2 г/сут **или**  
Итраконазол внутрь 0,2 г/сут **или**  
Амфотерицин-В в/в 0,0001 г/кг 1 р/нед

**РФТ цитомегаловирусного эзофагита**

Для терапии цитомегаловирусного эзофагита рекомендуется применение **ганцикловира**.

**Начальная терапия:**

Ганцикловир в/в 0,01 г/кг/сут, 21 день

**Поддерживающая терапия:**

Ганцикловир внутрь 0,005 г/кг/сут

**РФТ герпетического эзофагита**

Для терапии герпетического эзофагита рекомендуется применение **ацикловира**.

**Начальная терапия:**

**А** Ацикловир внутрь 1,0—4,0 г/сут **или**  
Ацикловир в/в 0,01—0,015 г/кг/сут

**Поддерживающая терапия:**

Ацикловир внутрь 0,6—2,0 г/сут

**Оценка эффективности лечения**

Критериями эффективности терапии при остром эзофагите являются полное исчезновение клинической симптоматики и заживление эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода. При лечении лекарственного эзофагита симптомы исчезают быстро, в течение первых 5—7 дней; заживление эрозий пищевода можно ожидать в течение 7—14 дней. При лечении инфекционного эзофагита клиническая и эндоскопическая симптоматика купируется медленнее: клинические симптомы исчезают в течение 7—14 дней, воспаление слизистой оболочки пищевода — в течение 8—12 нед. В случае инфекционного эзофагита необходимо поддерживающее лечение.

**Прогноз**

Лекарственные эзофагиты не склонны к рецидивированию. При инфекционных эзофагитах прогноз зависит от иммунного статуса пациента. Рекомендуется активное диспансерное наблюдение таких больных.

**Литература**

1. Трухманов А.С. Болезни пищевода. В кн: Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести, 2001; с. 79—93.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Заболевания пищевода. Гастроэнтерология: Справочник. Приложение к журналу “Врач”. М., 1998; с. 7—13.

# Ахалазия кардии

## Указатель описаний ЛС

### Антациды:

Алюминия гидроокись/ магния гидроокись	706
Маалокс	809

### Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута субнитрат

**Ахалазия кардии** — нервно-мышечное заболевание пищевода, заключающееся в стойком нарушении рефлекса раскрытия кардии при глотании и появлении дискинезии стенки грудного отдела пищевода.

## Классификация

Выделяют два типа ахалазии кардии. При первом типе тонус стенок и форма пищевода сохранены, при втором тонус стенок пищевода потерян, орган искривлен и значительно расширен.

## Этиология и патогенез

Этиология ахалазии кардии до настоящего времени не выяснена.

Патогенез связан с поражением интрамурального нервного сплетения пищевода, в результате чего нарушается последовательная перистальтическая активность стенки пищевода и отсутствует расслабление нижнего пищеводного сфинктера (*a* — отсутствие; *chaliasio* — расслабление) в ответ на глоток. Наиболее вероятно это связано с дефицитом ингибирующих медиаторов, в первую очередь оксида азота (NO). Вследствие этого на пути пищевого комка появляется препятствие в виде нерасслабившегося сфинктера, и поступление пищи в желудок происходит лишь при дополнительном наполнении пищевода жидкостью, когда вес ее столба оказывает на нижний пищеводный сфинктер механическое действие.

## Клинические признаки и симптомы

Типичными клиническими проявлениями ахалазии кардии являются **дисфагия**, **боли** в области нижней и средней третьей грудины и **срыгивание** задерживающейся в пищеводе пищей или слизью. Типичным осложнением, часто характеризующим тяжесть течения болезни, является **похудение**

обычно на 15—20 % от исходной массы тела и более.

**Осложнения.** Возможно развитие таких осложнений, как эзофагит, рак пищевода, а в ряде случаев — повторных аспирационных пневмоний.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ахалазии кардии, помимо клинической картины, основывается на данных **рентгенологического исследования**. При рентгенологическом исследовании с контрастированием отмечаются нарушение прохождения контрастной бариевой взвеси из пищевода в желудок, наличие натощак в пищеводе большого количества содержимого, расширение пищевода; газовый пузырь желудка не выявляется. При **эзофагоманометрии** выявляется отсутствие расслабления нижнего пищеводного сфинктера во время глотания. **Эндоскопическое исследование** необходимо для уточнения состояния слизистой оболочки пищевода.

Основой диагноза является правильная оценка симптомов заболевания. На начальных этапах ахалазии кардии инструментальные исследования не всегда позволяют выявить отклонения от нормы. При появлении рентгенологической картины диагноз не вызывает сомнения. Эндоскопическое исследование необходимо при подготовке к проведению кардиодилатации.

## Дифференциальный диагноз

Проводят со злокачественным поражением и пептической стриктурой пищевода.

## Общие принципы лечения

При ахалазии кардии основными методами лечения являются **кардиодилата-**

**ция и кардиомиотомия**. Сущность кардиодилатации заключается в форсированном расширении нижнего пищеводного сфинктера баллоном, в который под высоким давлением нагнетается воздух или вода. В случаях значительного искривления пищевода используют эндоскопическую кардиодилатацию. В последние годы получила распространение эндоскопическая кардиомиотомия. Среди других методов снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера можно назвать интрамуральное введение в нижний пищеводный сфинктер **ботулотоксина** или склерозирующих веществ с помощью эндоскопической иглы.

С целью профилактики сопутствующего эзофагита назначают **антацидные и обволакивающие средства**:

*Гидроокись алюминия и гидроокись магния внутрь 15,0 мл за 30 мин до еды **или***

*Висмут субнитрат внутрь 0,5 г, разведя в 30 мл воды, за 30 мин до еды*

## Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения ахалазии кардии являются полное исчезновение дисфагии и нормализация прохождения контрастного вещества по пищеводу в желудок при рентгенологическом исследовании.

## Прогноз

Кардиодилатация позволяет устранить дисфагию и другие симптомы заболевания; эффект сохраняется на протяжении 2—8 лет и более, при возобновлении дисфагии проводят повторную кардиодилатацию.

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. *Болезни пищевода*. М.: Триада-Х, 2000; с. 78—85.
2. Trukhmanov A.S. *Is idiopathic achalasia related to genetic markers? The esophago-gastric junction*. Paris: John Libbey Eurotext, 1998.

## Эзофагоспазм

### Указатель описаний ЛС

#### Местные анестетики:

Бензокаин

#### Миотропные спазмолитики

##### Блокаторы

##### кальциевых каналов:

Нифедипин

Отилония бромид

872

##### Ингибиторы

##### фосфодиэстразы:

Дротаверин

767

*Спазмол*

928

#### Нитраты:

Изосорбида динитрат

#### М-холиноблокаторы:

Скополамин

Эзофагоспазм (гипермоторная дискинезия пищевода) — заболевание, характеризующееся эпизодически возникающими нарушениями перистальтики пищевода и спастическими сокращениями его стенки. Эзофагоспазм — одна из частых причин дисфагии.

### Классификация

Выделяют три типа эзофагоспазма: сегментарный эзофагоспазм (пищевод щелкунчика), диффузный эзофагоспазм и неспецифические двигательные нарушения.

### Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Различают так называемый первичный эзофагоспазм, развивающийся на фоне дефицита ингибирующего медиатора (оксида азота) в межмышечном нервном сплетении пищевода (он встречается реже), и вторичный (рефлекторный) эзофагоспазм, при котором спастические сокращения стенки пищевода возникают рефлекторно, в результате рефлексов со слизистой оболочки пищевода при ее повышенной чувствительности вследствие патологического процесса, чаще всего ГЭРБ.

### Клинические признаки и симптомы

Основные симптомы эзофагоспазма — боли за грудиной и дисфагия. Боли интенсивные, локализованы в области грудины или высоко в эпигастральной области, иррадиируют по передней поверхности грудной клетки вверх до шеи, в нижнюю челюсть, плечи. Боли возникают спонтанно либо при проглатывании пищи или слюны. Нередки случаи развития эзофагоспазма в момент сильных волнений, при нервно-психическом стрессе. Иногда боли при эзофагоспазме напоминают таковые при приступах стенокардии.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основывается на анализе клинической картины и верифицируется с помощью **рентгенологического исследования с контрастированием пищевода**. Выявляют ограниченные или протяженные участки спастических сокращений стенки пищевода, иногда его третичные сокращения.

При диффузном спазме пищевода информативным оказывается **манометрическое исследование пищевода**, которое позволяет выявлять участки высокоамплитудных (при давлении более 30 мм рт. ст.) сокращений стенки пищевода.

Ведущим методом верификации диагноза эзофагоспазма является **рентгенологическое исследование пищевода**. При вторичном эзофагоспазме рентгенологическое исследование помогает установить и основное заболевание, являющееся причиной эзофагоспазма (ГЭРБ и др.).

### Дифференциальный диагноз

Проводят с опухолями пищевода, ахалазией кардии, ГЭРБ, стенокардией. Информативны эндоскопическое исследование, рН-метрия пищевода, а также функциональные диагностические тесты: с перфузией в пищевод слабого раствора кислоты или приемом подкисленной контрастной взвеси, а также дилатационная проба с раздуванием в пищеводе резинового баллончика и одновременным манометрическим, рентгенологическим и электрокардиографическим исследованием.

## Общие принципы лечения

При эзофагоспазме большое значение имеет регулярное (четыре раза в день)

питание. Необходимо соблюдение диеты: исключение шипучих, газированных напитков, слишком горячей и холодной пищи, свежего хлеба, яблок, капусты, некоторых соков. Лечение должно включать в себя устранение спазма кольцевой мускулатуры пищевода и восстановление его нормальной перистальтики.

Для терапии эзофагоспазма рекомендуется комплексное применение **нитратов, блокаторов кальциевых каналов, а также спазмолитических, холинолитических и анестетических ЛС**:

Изосорбида мононитрат внутрь  
10 мг 3 р/сут за 30 мин до еды **или**  
Изосорбида динитрат внутрь 10  
мг 3 р/сут за 30 мин до еды

±

Нифедипин внутрь 10 мг 3 р/сут  
за 30 мин до еды

±

Дротаверин внутрь 40 мг 3 р/сут  
**или**  
Дротаверин в/м 2 мл 3 р/сут  
**или**  
Отилония бромид внутрь 40 мг 3  
р/сут

±

Бутилскополамина бромид внутрь  
10 мг 3 р/сут **или**  
Бутилскополамина бромид в/м 2  
мл 3 р/сут

±

Бензокаин внутрь 0,3 г за 10–15  
мин до еды, разведя в 15 мл воды

## Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение клинической симптоматики. Лечение должно зависеть от клинической формы заболевания и проводиться с учетом индивидуального ответа на ту или иную терапию.

Поскольку консервативное лечение обычно не устраняет причин возникновения первичного эзофагоспазма, больные с данной патологией подлежат активному наблюдению с проведением курсов профилактики.

---

## Прогноз

---

Первичный эзофагоспазм без лечения часто прогрессирует, приступы дисфагии учащаются. Симптомы вторичного

эзофагоспазма обычно исчезают после излечения основного заболевания.

---

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. *Болезни пищевода*. М.: Триада-Х, 2000; с. 72—7.
2. Трухманов А.С. Клиника, диагностика и лечение нарушений двигательной функции пищевода. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997; 5: 78—82.

# Пищевод Баррета

## Указатель описаний ЛС

### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
<i>Ланзап</i>	800
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
<i>Омез</i>	868
<i>Ромесек</i>	918
<i>Ультол</i>	947
Пантопразол*	
Рабепразол	903
<i>Париет</i>	881
Эзомепразол	1002
<i>Нексиум</i>	860

**Пищевод Баррета** — приобретенное состояние, которое является осложнением ГЭРБ и представляет собой замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода цилиндрическим эпителием нередко с явлениями кишечной метаплазии.

## Эпидемиология

Пищевод Баррета возникает в 10—20% случаев ГЭРБ, как правило, у больных с частыми (чаще 1 раза в неделю) симптомами и продолжительным анамнезом (более 5 лет) рефлюкса. Так как цилиндрический эпителий образуется далеко не у всех больных, предполагается существование генетической предрасположенности к развитию пищевода Баррета, однако маркеры этой предрасположенности еще не установлены. В пользу генетической основы формирования пищевода Баррета свидетельствует преобладание среди больных мужчин европеоидной расы. Распространенность этой патологии, по данным крупных исследований, проведенных с использованием эндоскопии, составляет 7,4—9,5 на 1000 обследованных.

## Этиология и патогенез

Развитие цилиндрического эпителия расценивают как результат извращения физиологической регенерации в слизистой оболочке пищевода вследствие воздействия агрессивной среды при желудочно-пищеводном рефлюксе. Клиническое значение пищевода Баррета определяется его потенциалом предракового состояния. Однако следует учитывать, что формирование опухоли — многостадийный процесс, и не каждый случай пищевода Баррета пройдет все стадии. Не у всех больных обнаруживается дисплазия, а именно **дисплазия высокой степени** служит маркером риска развития опухоли. Риск развития адено-



**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ****пищевода Баррета****Диагноз  
пищевода Баррета**

(ЭГДС и морфологическое исследование биоптатов обязательно)

**Лечебная тактика**

- ингибиторы протонной помпы в стандартной или удвоенной дозе пожизненно
- антирефлюксная хирургия ?
- химиопрофилактика неоплазии ингибитором ЦОГ-2 (целекоксиб) ?

**Тактика активного наблюдения**

Дисплазии нет

ЭГДС с биопсией  
(четырёхквadrантная  
через каждые 2 см)  
1 раз в 6 мес



Нет прогрессии  
дисплазии,  
нет дисплазии



ЭГДС с биопсией  
(четырёхквadrантная  
через каждые 2 см)  
1 раз в 2—3 года)

Дисплазия низкой степени

ЭГДС с биопсией  
(четырёхквadrантная  
через каждые 1 см)  
1 раз в 6 мес



Нет прогрессии  
дисплазии



ЭГДС с биопсией  
(четырёхквadrантная  
через каждые 1 см)  
1 раз в год

Дисплазия высокой степени

ЭГДС с биопсией  
(четырёхквadrантная  
через каждые 1 см)  
1 раз в 3—6 мес

**Эндоскопические  
методы лечения:**

- эндоскопическая резекция
- коагуляция аргоновой плазмой
- мультиполярная коагуляция
- фотодинамическая терапия

**Эзофагэктомия ?**

? Достоверность эффекта на течение пищевода Баррета доказывается в клинических исследованиях

карциномы при пищеводе Баррета в настоящее время оценивается ниже, чем еще несколько лет назад — 1 случай на 200—400 пациентов с пищеводом Баррета за год наблюдения.

**Клинические признаки  
и симптомы**

Характерные клинические признаки, с помощью которых можно было бы выделить пациентов с пищеводом Баррета из общей группы больных ГЭРБ, отсутствуют.

**Диагноз и рекомендуемые  
клинические исследования**

Диагноз пищевода Баррета ставят на основании результатов **морфологического исследования**, но сделать предположение о наличии этого состояния можно при эзофагоскопии. Современные эндоскопические технологии облегчают диагноз; к ним относятся хромоэндоскопия (при этом метаплазированный эпителий окрашивается метиленовым синим, толуидиновым синим, индигокармином, а много-

**Таблица 29.3 Сроки проведения эндоскопического исследования при наблюдении за пациентами с пищеводом Баррета (рекомендации American College of Gastroenterology)**

Наличие дисплазии, ее степень	Регулярность эндоскопических исследований
Нет	Каждые 2—3 года (после результатов 2 морфологических исследований без признаков дисплазии)
Низкой степени	Каждые 6 мес, затем ежегодно в отсутствие отрицательной динамики
Высокой степени	Каждые 3 мес

слойный плоский эпителий — раствором Люголя), флюоресцентная эндоскопия, технологии с высоким разрешением и увеличением, эндосонография. Биоптаты для гистологического исследования получают из 4 точек по окружности пищевода (четырёхквadrантная биопсия) через каждые 2 см от пищеводно-желудочного перехода до зубчатой линии. Сроки проведения эндоскопического исследования при наблюдении за больными с пищеводом Баррета для ранней диагностики дисплазии и активного ее контроля приведены в таблице 29.3.

### Общие принципы лечения

Цель терапии — уменьшение риска развития рака пищевода. К возможным методам лечения относятся:

- лекарственная терапия (ИПП);
- антирефлюксная хирургия;
- эндоскопические методы (мультиполярная электрокоагуляция метаплазированной слизистой оболочки, фотодинамическая терапия, лазерная деструкция, коагуляция аргоновой плазмой, эндоскопическая резекция слизистой оболочки).

Имеются сообщения о благоприятном эффекте ИПП и антирефлюксной хирургии: уменьшается длина сегментов цилиндрического эпителия, обнаруживаются

положительные гистологические изменения, снижается риск развития аденокарциномы пищевода. Однако до тех пор пока не будут опубликованы результаты новых исследований, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах, следует очень осторожно трактовать описанные положительные результаты.

Рекомендуются ИПП в высокой дозе на длительный период (в течение нескольких лет).

**D** | Лансопразол внутрь 60 мг 1 р/сут  
**или**  
Омепразол внутрь 40 мг 1 р/сут

### Ошибки и необоснованные назначения

Терапия пищевода Баррета и дисплазии при пищеводе Баррета еще окончательно не разработана. Тем не менее, основной ошибкой следует считать игнорирование диагноза этого предракового состояния и отказ от назначения больному адекватной антисекреторной терапии.

### Оценка эффективности лечения

Основная цель лечения при пищеводе Баррета — предотвращение аденокарциномы. Дальнейшие исследования этого со-

стояния необходимо спланировать таким образом, чтобы четко определить возможность уменьшения или устранения риска опухолевой трансформации. В настоящее время оценка эффективности лечения не может считаться разработанной.

---

## Прогноз

---

Дисплазия высокой степени при пищеводе Баррета должна расцениваться как состояние с максимальным риском развития рака пищевода (20—25%). По данным некоторых авторов, при морфологическом исследовании полученного в ходе эзофагэктомии материала в 50% случаев выявлялся рак, а до операции в получен-

ных при эндоскопии биоптатах обнаруживалась только дисплазия высокой степени.

---

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. *Болезни пищевода*. М.: Триада-Х, 2000; с. 69—71.
2. Fennerty M.B. Barrett's esophagus. In: E.J. Irvine, R.H. Hunt., editors. *Evidence-based gastroenterology*. Hamilton — London: Bc Decker. 2001; p. 40—50.
3. Weinstein W.M. *The prevention and treatment of dysplasia in gastroesophageal reflux disease: the results and the challenge ahead*. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; (17 Suppl.), 114—25.

# Рак пищевода

## Указатель описаний АС

### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
Ланзап	800
Омепразол	869
Гастрозол	754
Омез	868
Ромесек	918
Ультоп	947
Рабепразол	903
Париет	881

### Цитостатики:

Фторурацил  
Цисплатин

Рак пищевода — злокачественная опухоль слизистой оболочки пищевода.

## Классификация

Выделяют два гистологических типа рака пищевода: плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Стадии устанавливают по классификации TNM (табл. 29.3).

Таблица 29.3 Стадии рака пищевода

Первичная опухоль (Т)
T1: инвазия опухоли в собственную пластинку или в подслизистую основу
T2: инвазия опухоли в мышечный слой
T3: инвазия опухоли наружной оболочки (адвентиции) органа
T4: инвазия опухоли в соседние органы и ткани
Регионарные лимфатические узлы (N)
N0: без поражения регионарных лимфатических узлов
N1: с поражением регионарных лимфатических узлов
Отдаленные метастазы (M)
M0: нет метастазов
M1: отдаленные метастазы
Стадия I: T1, N0, M0
Стадия IIA: T2 или T3, и N0, M0
Стадия IIB: T1 или T2, и N1, M1
Стадия III: T3, N1, M0 или T4, любой N, M0
Стадия IV: любой T или N, M1

## Эпидемиология

Рак пищевода обычно развивается в возрасте 50—70 лет, причем мужчины заболевают в 3 раза чаще, чем женщины. Факторами риска развития плоскоклеточного рака признаны злоупотребление алкоголем, курение, тилоз (редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и проявляющееся гиперкератозом ладоней и подошв), ахалазия кардии, стриктуры вследствие химических ожогов пищевода. Риск развития аденокарциномы повышен при наличии пищевода

Баррета и ГЭРБ. В последние годы отмечен рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, в результате чего в некоторых популяциях распространенность этой патологии сравнялась с распространенностью плоскоклеточного рака пищевода.

---

### Этиология и патогенез

---

Этиология не установлена. Патогенез представляется как многостадийный процесс, который инициируется изменениями в клеточном геноме.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Характерные симптомы развиваются на поздних стадиях болезни. К ним относятся:

- прогрессирующая дисфагия (особенно затруднение глотания твердой пищи);
- одинофагия (у некоторых больных);
- значительное похудание.

Прорастание опухолью трахеобронхиального дерева сопровождается пневмониями, в случае образования трахеозофагальных свищей — кашлем при глотании пищи. Боли в грудной клетке характерны для поражения раком пищевода других органов средостения. При вовлечении гортани отмечается осиплость голоса. Увеличение шейных и надключичных лимфатических узлов, гепатомегалия свидетельствуют об отдаленных метастазах.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Дисфагия в сочетании с потерей массы тела, как правило, сразу же настора-

живают врача в отношении рака пищевода.

Данные **общего и биохимического анализов крови** неспецифичны: анемия (анемия хронических заболеваний и за счет кровопотери), увеличение активности щелочной фосфатазы и аминотрансфераз (при метастатическом поражении печени и костей), гипоальбуминемия (при затруднении приема пищи).

**Рентгенологическое исследование пищевода, эзофагоскопия с морфологическим исследованием биоптатов** позволяют верифицировать диагноз. Компьютерная томография грудной клетки и печени необходимы для уточнения размеров опухоли, метастазов а, следовательно, определения тактики лечения.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Рак пищевода следует дифференцировать от других состояний, которые сопровождаются прогрессирующей дисфагией: пептическая стриктура пищевода, ахалазия кардии, рак кардии с вовлечением пищевода.

---

### Общие принципы лечения

---

Оптимальная тактика лечения при раке пищевода не разработана. Больным с прорастанием рака пищевода в другие органы и отдаленными метастазами (большинство больных с III стадией и все больные с IV стадией) лечение позволит облегчить состояние: уменьшить дисфагию и боли. К таким мероприятиям относятся паллиативная резекция опухоли, радиационная терапия, установка постоянного пищевода стента, фотодина-

мическая деструкция опухоли, эндоскопическая лазерная терапия.

Больным с I и IIА стадиями рака пищевода выполняют эзофагэктомию, вариант которой выбирает оперирующий хирург.

**Цисплатин** и **фторурацил** — наиболее перспективные химиотерапевтические средства. Согласно данным клинических исследований, применение предоперационной и послеоперационной химио- и радиотерапии при IIВ и IIIВ стадиях заболевания не имеет преимуществ перед только оперативным методом.

---

## Прогноз

---

Пятилетняя выживаемость при раке пищевода не превышает 15%.

---

## Литература

---

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. М: Триада-Х, 2000; с. 137—46.*
2. *Lightdale C.J. Esophageal cancer. Am. J. Gastroenterol, 1999; 94: 20.*

## Глава 30. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки

<b>Хронический гастрит</b>	<b>295</b>
Хронический гастрит, вызванный <i>H. pylori</i>	296
Аутоиммунный хронический гастрит	301
<b>Функциональная диспепсия</b>	<b>303</b>
<b>Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки</b>	<b>310</b>
<b>Синдром Золлингера — Эллисона</b>	<b>324</b>
<b>Предраковые заболевания желудка</b>	<b>328</b>
<b>Рак желудка</b>	<b>330</b>

Прогресс в ведении пациентов с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки во многом обусловлен прогрессом фармакотерапии. Высокоэффективные классы антисекреторных лекарственных средств предоставили возможность установить стандарты в лечении заболеваний желудка, основанные на медицине, базирующейся на доказательствах. Изучение патогенетического значения инфекции *H. pylori*, как этиологического фактора хронического гастрита, позволило раскрыть природу и взаимоотношения наиболее частых заболеваний — хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка. Методы диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в настоящее время можно считать хорошо разработанными с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. В настоящей главе вопросы эрадикационной терапии *H. pylori* освещены на основе заключений международной согласительной конференции.

Необходимо отметить прогресс в формировании представлений о функциональных заболеваниях органов пищеварения, в том числе, о функциональной диспепсии. Представленный в главе материал дает определения понятия функциональной диспепсии, описывает современные подходы к диагнозу и фармакотерапии.

## Хронический гастрит

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин	718
Кларитромицин	787
Фромилид	961
Метронидазол	831
Тетрациклин	935
Фуразолидон	962

#### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:

Ранитидин висмут цитрат	908
-------------------------	-----

#### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
Ланзап	800
Омепразол	869
Гастрозол	754
Омес	868
Ромесек	918
Ультоп	947

Пантопразол*	
Рабепразол	903
Париет	881
Эзомепразол	1002
Нексиум	860

#### Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута трикалия дицитрат	751
---------------------------	-----

**Хронический гастрит** — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются воспалительными и дистрофическими процессами в слизистой оболочке желудка.

Решающее значение для формирования современных представлений о гастрите имело открытие бактерии *Helicobacter pylori* и изучение ее роли в патологии человека. В настоящее время доказано, что *H. pylori*, колонизирующий слизистую оболочку желудка, является возбудителем наиболее частого из вариантов гастрита. Действительно, именно благодаря открытию этиологического значения *H. pylori* хронический гастрит стали рассматривать как четко очерченную и клинически значимую нозологическую единицу; из аморфного понятия он стал заболеванием с известными причиной и этапами патогенеза, определенным прогнозом; и, наконец, определились возможности этиотропного лечения.

### Классификация

Общепринятой современной классификацией гастритов стала **Сиднейская система**, предложенная в 1990 г. и дополненная в 1994 г. Безусловным преимуществом этой системы является то, что в качестве инструмента предложена визуально-аналоговая шкала для полуколичественного определения активности и выраженности гастрита, атрофии и кишечной метаплазии, степени колонизации *H. pylori*. Использование этой шкалы позволяет существенно снизить субъективность оценки при характеристике гистологической картины.

Выделяют **острые и хронические гастриты**. Хронический гастрит подразделяют одновременно по топографии морфологических изменений и по этиологии. Такие типы воспаления, как неатрофический гастрит и мультифокальный атрофический гастрит обусловлены *H. pylori*, атрофический гастрит тела желудка имеет аутоиммунную природу. Сложно классифицировать более редкие и особые формы гастрита. В Сиднейской системе одновре-



менно используют и морфологические понятия (лимфоцитарный, гранулематозный, эозинофильный гастриты) и понятия, основанные на этиологическом признаке (химический — при рефлюксе желчи и приеме ЛС, например НПВС, радиационный и бактериальный не-*H. pylori* гастриты).

## Эпидемиология

Инфекция *H. pylori* имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране, где по эпидемиологическим данным инфицировано более 80% взрослого населения. *H. pylori* практически у всех инфицированных индивидуумов вызывает воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти изменения представляют собой собственно субстрат гастрита. Гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori* (геликобактерный гастрит), — наиболее распространенный вариант гастрита. Лишь у

небольшой части всех пациентов с гастритом имеется аутоиммунный процесс (они составляют не более 10% пациентов с **атрофическим гастритом**), еще у некоторой части пациентов выявляются другие, особые формы гастрита, которые, благодаря характерным гистологическим признакам и в ряде случаев — установленной этиологии, можно выделить из группы гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Таким образом, воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное *H. pylori*, составляет большую долю среди всех гастритов.

Особые формы гастрита встречаются относительно редко. Лимфоцитарный гастрит частично может быть связан с **целиакией**, эозинофильный гастрит протекает в рамках эозинофильного гастрознтерита, развитие гранулематозного гастрита связывают с болезнью Крона, саркоидозом, васкулитами. Эпидемиология перечисленных заболеваний определяет эпидемиологию редких морфологических форм гастрита.

➤ См. ст. "Целиакия".

## Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*

### Этиология и патогенез

Грамотрицательный микроорганизм *H. pylori*, впервые выделенный в 1982 г., — этиологический фактор наиболее частого варианта хронического гастрита. Этиологическое значение микроорганизма подтверждено вескими доказательствами. В опытах по самозаражению, один из которых провел первооткрыватель бактерии Б. Маршалл, после приема культуры *H. pylori* удалось воспроизвести типичные для гастрита морфологические изменения в ранее нор-

мальной слизистой оболочке. У лабораторных животных гастрит можно воспроизвести при воздействии бактерии возбудителя.

Заражение *H. pylori* приводит к появлению воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка, а присутствие *H. pylori* всегда сопровождается морфологическими признаками гастрита. Инфильтрация слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными лейкоцитами (нейтрофилами) непосредственно вызвана бактерией, которая выделяет особый белок, активирующий нейтрофилы. Ген, кодирующий его синтез (*napA*),

выявлен у всех штаммов *H. pylori*. Таким образом, этому микроорганизму присуще неотъемлемое качество вызывать нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки желудка, характеризующую активность гастрита. Адгезия *H. pylori* к клеткам желудочного эпителия, как и адгезия любого другого возбудителя инфекции к слизистой оболочке, вызывает реорганизацию цитоскелета эпителиоцитов и ряд других изменений: эпителиальные клетки отвечают на это продукцией цитокинов — интерлейкина-8 и некоторых других хемокинов. Эти цитокины также приводят к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов, в результате чего развивается активная стадия воспаления. Активированные макрофаги секретируют  $\gamma$ -интерферон и фактор некроза опухоли, которые возбуждают рецепторы лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, привлекает в слизистую оболочку новые клетки, участвующие в иммунных и воспалительных реакциях. Благодаря каталазе и супероксиддисмутазе, *H. pylori* не подвергаются фагоцитозу. Метаболиты активного кислорода нейтрофилов оказывают повреждающее действие на эпителиоциты желудка. Таким образом, хроническая фаза инфекции *H. pylori* отличается значительной лимфоцитарной инфильтрацией и потерей целостности эпителия.

Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия; таким образом, микроорганизм отвечает (прямо или косвенно) за дисрегенераторные процессы, которые являются важной составляющей в патогенезе гастрита. *H. pylori* влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Нарушение процессов клеточного обнов-

ления в слизистой оболочке желудка лежит в основе морфогенеза атрофии при гастрите.

Важное доказательство этиологической роли *H. pylori* очень легко получить в повседневной практике, так как после излечения инфекции наступает обратное развитие морфологической картины гастрита.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Наличие *H. pylori* и вызванного им гастрита **не проявляется определенной клинической картиной**. Как правило, жалобы, симптомы диспепсии, которые заставляют больного обратиться к врачу, **не обусловлены** теми морфологическими изменениями, которые составляют суть гастрита. Если у пациента имеются жалобы на боли и дискомфорт в эпигастральной области, а изъязвления при эндоскопии не выявляются, то как для врача, так и для пациента удобен синдромный диагноз функциональной диспепсии

➤ См. ст. "Функциональная диспепсия".

Клиническое значение гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*, обусловлено исходами инфекции *H. pylori*: у большинства инфицированных лиц хронический гастрит протекает бессимптомно, у части пациентов (по мнению некоторых авторов, у 6% инфицированных) развивается язвенная болезнь, у других прогрессирование гастрита приводит к формированию предракового заболевания и развитию рака желудка. Несомненна связь инфекции *H. pylori* с редкой формой злокачественной опухоли желудка — лимфомы, исходящей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфомы).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз "гастрит" является **морфологическим**, т.е. он может считаться правомочным после оценки биоптатов желудка патологоанатомом. В соответствии с требованиями Сиднейской системы, для того чтобы правильно интерпретировать состояние слизистой оболочки желудка, необходимы, по меньшей мере, 5 биоптатов из определенных мест: 2 — из антрального отдела на расстоянии 2—3 см от привратника по большой и малой кривизне, 2 — из тела желудка на расстоянии 8 см от кардального отдела по большой кривизне и на 4 см проксимальнее угла по малой кривизне, 1 — из угла желудка. Изменения, обнаруживаемые при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), например гиперемия слизистой оболочки, являются субъективными и лишь косвенным образом могут свидетельствовать о наличии гастрита.

**Диагностика инфекции *H. pylori*.** Важно отметить, что для оценки эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* необходимо выдерживать, **по меньшей мере, 4-недельный интервал** после курса антигеликобактерной терапии. При проведении диагностических мероприятий в более ранние сроки можно получить ложноотрицательные результаты.

Вторая согласительная конференция по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Второе Маастрихтское соглашение, 2000 г.) рекомендует использовать **неинвазивные** (не требующие проведения эндоскопии) методы диагностики:

- дыхательный уреазный тест с мочевиной, меченой  $^{14}\text{C}$  или  $^{13}\text{C}$ ;
- иммуноферментный анализ *H. pylori* в кале.

Оба эти метода могут быть успешно применены как для первичной диагнос-

тики, так и для оценки эффективности лечения.

**Серологические методы** позволяют выявить антитела к *H. pylori*, следовательно, использовать эти методы можно лишь для первичного выявления бактерии; они не дают возможности адекватно оценить эффективность антигеликобактерной терапии.

Разработана оригинальная методика для определения *H. pylori* в кале методом **полимеразной цепной реакции**.

В нашей стране чаще всего используют инвазивные методы обнаружения бактерии, т.е. методы, в основе которых лежит изучения биоптатов, полученных при ЭГДС. К ним относятся **быстрый уреазный тест** с биопсийными фрагментами и **гистологическое исследование** препаратов слизистой оболочки желудка. Диагностическая среда для уреазного теста готовится из обычных реактивов и может быть произведена практически в любой микробиологической лаборатории. Методика окраски гистологических препаратов (чаще всего **окраска по Гимзе**) также общедоступна и технически проста в исполнении. Следует отметить, что если для первичного диагноза можно использовать один из методов диагностики, то для оценки эффективности проведенного лечения необходимо применить оба метода и исследовать 2—3 биоптата из антрального отдела желудка и 2—3 биоптата из тела желудка.

## Дифференциальный диагноз

Благодаря основному методу диагностики гастрита — морфологическому, — можно выделить различные варианты гастрита по Сиднейской системе и верифицировать диагноз.

## Общие принципы лечения

В основе современного лечения пациентов с хроническим гастритом, вызванным инфекцией *H. pylori*, лежит этиологическая терапия, направленная на эрадикацию инфекции. Однако в связи с тем, что это заболевание распространено чрезвычайно широко, необходимо четко установить, каким пациентам показана антигеликобактерная терапия. В рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, принятых для стран Европейского Союза в 1997 г. (Первое Маастрихтское соглашение), в качестве показания к эрадикационной терапии названы варианты гастрита с тяжелыми структурными изменениями — с кишечной метаплазией, атрофией, а также гастрит с эрозиями. В итоговом документе Второй согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Второе Маастрихтское соглашение, 2000 г.) в качестве безусловного показания к эрадикационной терапии определен **только атрофический гастрит**, так как доказано, что он является предраковым заболеванием.

В этом же документе в качестве **начального курса лечения (терапия первой линии)** предлагаются следующие **трехкомпонентные схемы**, состоящие из одного **ИПП** (или одного **блокатора  $H_2$ -рецепторов**) и **двух антимикробных ЛС**, и назначаемые не менее чем на 7 дней:

### А Схема 1

Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут **или**  
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**  
Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут **или**  
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**

Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**  
Ранитидин висмут цитрат внутрь 400 мг 2 р/сут

+

Кларитромицин внутрь 500 мг 2 р/сут

+

Амоксициллин внутрь 1000 мг 2 р/сут

### Схема 2

**А** Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут **или**  
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**  
Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут **или**  
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**  
Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**  
Ранитидин висмут цитрат внутрь 400 мг 2 р/сут

+

Кларитромицин внутрь 500 мг 2 р/сут

+

Метронидазол внутрь 500 мг 2 р/сут **или**  
Тинидазол 500 мг 2 р/сут

Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как оно может способствовать достижению лучшего результата при назначении терапии второй линии — четырехкомпонентной.

При неэффективности терапии назначают резервную **четырёхкомпонентную схему лечения (терапия второй линии)**, состоящую из одного **ИПП** плюс **препарата солей висмута** плюс **двух антимикробных ЛС**, и назначаемую не менее чем на 7 дней:

**А** | Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут  
или  
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
или  
Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут  
или  
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
или  
Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
+  
| Висмут субцитрат коллоидный  
внутри 120 мг 4 р/сут  
+  
| Метронидазол внутрь 500 мг 3  
р/сут  
+  
| Тетрациклин внутрь 500 мг 4  
р/сут

### Альтернативные схемы лечения

В нашей стране в качестве терапии первой линии широко используются трехкомпонентные схемы на основе препаратов висмута (наиболее известен **висмута субцитрат коллоидный**). Следует отметить, что такие схемы могут оказаться наиболее приемлемыми именно для лечения хронического гастрита, так как для эрадикации *H. pylori* в случае обострения язвенной болезни необходимость быстрого купирования болевого и диспепсического синдромов заставляет отдать предпочтение схемам на основе ИПП.

При бессимптомном хроническом гастрите трехкомпонентные схемы на основе соли висмута могут оказаться оптимальными по соотношению стоимость/эффективность. Наиболее изучены следующие **трехкомпонентные схемы**.

#### Схема 1

**В** | Висмута субцитрат коллоидный  
внутри 240 мг 2 р/сут  
+

| Кларитромицин внутрь 250 мг  
2 р/сут  
+  
| Фуразолидон внутрь 200 мг 2  
р/сут

#### Схема 2

**В** | Висмута субцитрат коллоидный  
внутри 240 мг 2 р/сут  
+  
| Тетрациклин внутрь 250 мг 2  
р/сут  
+  
| Фуразолидон внутрь 200 мг 2  
р/сут

### Ошибки и необоснованные назначения

Любое произвольное изменение рекомендуемых схем для эрадикационной терапии (замена одного ЛС другим, изменение кратности их приема, уменьшение доз, продолжительности лечения) резко снижает их антигеликобактерную эффективность, и часто способствуют формированию резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori*. В силу малой эффективности не используются комбинации из двух ЛС. Базисным антисекреторным ЛС для трехкомпонентной терапии из группы блокаторов  $H_2$ -рецепторов служит только **ранитидин висмут цитрат**. В качестве пары антибактериальных ЛС для трехкомпонентной терапии не рекомендуется сочетание амоксициллина и метронидазола (такая трехкомпонентная терапия в контролируемых отечественных исследованиях приводила к эффективной эрадикации инфекции только у 30% больных).

### Оценка эффективности лечения

Уже через месяц после эрадикации *H. pylori* исчезает нейтрофильная ин-

фильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки (отражающая активность гастрита), а в более поздние сроки — и мононуклеарная инфильтрация. Таким образом, хронический неатрофический гастрит полностью излечивается после уничтожения *H. pylori*. В отношении возможности обратного развития атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации инфекции в литературе существуют противоречивые данные. Представляется, что эффективная эрадикация *H. pylori* даже на этапе атрофии приводит к прерыванию каскада патологических реакций в слизистой оболочке желудка и может рассматриваться как профилактика развития рака желудка. В пользу эрадикации *H. pylori* у пациентов с атрофичес-

ким гастритом свидетельствует целый ряд работ, результаты которых доказывают, что эрадикация инфекции сопровождается нормализацией регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка.

---

## Прогноз

---

Случаи самопроизвольного излечения от инфекции *H. pylori* у взрослых не описаны — она характеризуется пожизненным течением. Поэтому прогноз определяется эффективностью антигеликобактерного лечения. Возможные исходы инфекции *H. pylori* без лечебного вмешательства и после эффективной эрадикационной терапии описаны выше.

## Аутоиммунный хронический гастрит

---

### Этиология и патогенез

---

Этиология неизвестна. Аутоиммунный механизм происхождения гастрита подтверждается сочетанием с такими известными аутоиммунными заболеваниями, как пернициозная анемия, аутоиммунный тиреоидит, аддисонова болезнь, полигландулярная эндокринная патология, дефицит IgA. Наиболее характерный признак аутоиммунного хронического гастрита — наличие антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Антитела связываются с микроворсинками париетальных клеток и делают невозможным соединение витамина B<sub>12</sub> с внутренним фактором. Предполагают, что выработка антител к H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазе париетальных клеток является одной из причин ахлоргидрии. Повреждение антителами собственных (фундальных) желез приводит к их потере — атрофи-

ческому гастриту и гипохлоргидрии, а затем к гистаминоустойчивой ахлоргидрии. Отсутствие продукции соляной кислоты связано с избыточной активностью G-клеток, которые вырабатывают гастрин и активно участвуют в регуляции функционирования париетальных клеток и энтерохромаффиноподобных клеток. Уровень гастрина существенно повышается (более 1000 пг/мл). Гипергастринемия вызывает гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток, что у 5% пациентов с аутоиммунным гастритом заканчивается формированием карциноида. Риск развития аденокарциномы желудка увеличивается в 3 раза.

Так как витамин B<sub>12</sub> транспортируется через эпителий терминального отдела подвздошной кишки только в комплексе с внутренним фактором, то снижение его продукции приводит к уменьшению абсорбции витамина B<sub>12</sub> и развитию пернициозной анемии.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Симптоматика собственно аутоиммунного гастрита не выражена. В клинической картине основное место занимают макроцитарная анемия с типичными признаками и неврологическими проявлениями.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

**Эндоскопическое исследование** необходимо для получения биоптатов и обоснования **морфологического диагноза** гастрита. В сыворотке крови **методом иммуноферментного анализа** могут быть обнаружены антитела к париетальным клеткам.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Сочетание атрофического гастрита аутоиммунного характера с пернициозной анемией, другими аутоиммунными заболеваниями значительно облегчает диагностику этого заболевания. В странах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* обнаружение этого микроорганизма не исключает и аутоиммунной природы гастрита.

---

## Общие принципы лечения

---

Тактика лечения хронического аутоиммунного гастрита не разработана.

---

## Прогноз

---

Неблагоприятный прогноз и даже опасность для жизни при аутоиммунном гастрите определяются характером течения пернициозной анемии, а из особенностей гастрита — наличием дисплазии и карциноидов. При дисплазии требуется активное пожизненное наблюдение за пациентом с использованием эндоскопических и морфологических исследований. В большинстве случаев формирующиеся на фоне аутоиммунного гастрита карциноиды характеризуются малыми размерами; при диаметре опухоли менее 2 см метастазирование нехарактерно.

---

## Литература

---

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. *Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника*. М.: Триада-Х, 1998; с. 100—3, с. 496.
2. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., et al. *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. Am J Surg Pathol* 1996; 10: 1161—81.
3. Franceschi F., Genta R.M. *Autoimmune gastritis and antigenic mimicking*. In: Hunt R.H., Tytgat G.N.J., editors. *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure*. Dordrecht-Boston-London: Kluwer academic publishers, 2000; p. 289—94.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht 2—2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16: 167—80.

## Функциональная диспепсия

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин	718
Кларитромицин	787
Фромилид	961
Метронидазол	831
Тетрацилин	935
Фуразолидон	962

#### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:

Ранитидин	904
Фамотидин	953

#### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
Ланзап	800
Омепразол	869
Гастрозол	754
Омез	868
Ромесек	918
Ультоп	947
Пантопразол*	
Рабепразол	903
Париет	881
Эзомепразол	1002
Нексиум	860

#### Средства, повышающие тонус и моторику ЖКТ:

Домперидон	765
Мотилак	840
Мотилиум	841

#### Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута трикалия дицитрат	751
---------------------------	-----

#### Другие ЛС:

Фитопрепараты	
Гепатофальк планта	754

**Функциональная диспепсия (ФД)** — функциональное расстройство желудка и двенадцатиперстной кишки, диагноз которого устанавливают после исключения органических причин диспепсии и при наличии следующих критериев:

- локализация болей и дискомфорта строго в эпигастриальной области;
- длительность симптомов диспепсии в общей сложности не менее 12 нед на протяжении 12 мес;
- отсутствие связи болей и дискомфорта с нарушениями функции кишечника.

Критерии выработаны Согласительным совещанием по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), состоявшимся в 1999 г. в Риме (Римские критерии-II).

### Классификация

В зависимости от преобладания тех или иных диспепсических явлений выделяют клинические варианты синдрома ФД: **язвенноподобный, дискинетический и неспецифический** (имеющиеся жалобы трудно однозначно отнести в первую или вторую группу).

### Эпидемиология

Жалобы на диспепсические явления принадлежат к числу наиболее распространенных у гастроэнтерологических пациентов. В экономически развитых странах распространенность синдрома диспепсии в популяции колеблется от 25—28% в Дании, Швеции, США и Норвегии, до 34—41% в Австралии и Великобритании. Жалобы на диспепсические явления служат причиной 4—5% всех обращений к врачам общей практики. При этом, как показали исследования, лишь 33—40% случаев диспепсии приходится на заболевания, относящиеся к группе органической диспепсии, 60—67% — на долю ФД. Хотя к врачу обращается лишь каждый четвертый или пятый пациент с синдромом диспепсии,



столь высокая распространенность диспепсических явлений среди населения определяет огромные расходы, которые несет здравоохранение в связи с обследованием и лечением таких пациентов. Кроме того, средняя продолжительность нетрудоспособности в связи с диспепсическими явлениями на 3—4 недели превышает средние показатели, рассчитанные для всего трудоспособного населения.

➤ См. ст. "Диспепсия".

## Этиология и патогенез

Вопросы этиологии и патогенеза синдрома ФД до сих пор недостаточно изучены. В ряду возможных причин и механизмов, способствующих его развитию, рассматривается целый ряд факторов.

Важная роль в возникновении диспепсических явлений у таких пациентов длительное время отводилась **гиперсекреции соляной кислоты**. Однако проведенные исследования показали, что у здоровых и большинства пациентов с ФД нет никаких различий в уровне секреции соляной кислоты. Выдвигалась также точка зрения, согласно которой у пациентов с ФД повышена чувствительность слизистой оболочки желудка к действию соляной кислоты, но и эта гипотеза не нашла в дальнейшем подтверждения. Тем не менее полученные недавно данные показывают, что примерно у 17% пациентов с ФД при суточном мониторинге выявляется сниженный уровень внутрижелудочного pH и что существует корреляция между изменением этих показателей и возникновением язвенноподобного варианта ФД.

Роль **вредных привычек и алиментарных погрешностей** (употребления алкогольных напитков, чая и кофе), а также **курения и приема ЛС** (в частности, нестероидных противовоспалительных средств — НПВС) в развитии синдрома

ФД оценивается неоднозначно. Все же, по данным ряда авторов, курение повышает риск развития ФД более чем в 2 раза.

**Нервно-психические стрессы** способны вызывать симптомы ФД. Так, острая стрессовая ситуация может оказывать тормозящее влияние на двигательную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки. У пациентов с ФД были выявлены более высокий уровень тревожности, депрессии, невротических и ипохондрических реакций, а также взаимосвязь с указанными нарушениями некоторых диспепсических явлений (в частности, чувства жжения в эпигастральной области). Значение нервно-психического фактора в формировании жалоб у пациентов с ФД подтверждается результатами исследования, проведенного с помощью специальных шкал.

Имеющиеся данные о содержании в крови различных гормонов (мелилина, холецистокинина, прогестерона, эстрадиола, пролактина и др.) у пациентов с ФД противоречивы и не дают пока оснований говорить об их причинной связи с развитием диспепсических явлений.

В последние годы широко обсуждалась возможная связь развития симптомов ФД с инфицированностью слизистой оболочки желудка *H. pylori*, а соответственно, и целесообразность проведения у таких пациентов антигеликобактерной терапии. Оценка результатов и выводов проведенных исследований позволяет прийти к заключению, что они не однозначны и, более того, часто противоречат друг другу. Накопленные в настоящее время данные не дают основания считать *H. pylori* существенным этиологическим фактором возникновения диспепсических явлений у большинства пациентов с ФД, хотя проведение эрадикации у них может оказаться полезным. (См. "Общие принципы лечения").

Единственным патогенетическим фактором, значение которого в развитии ФД может считаться в настоящее время твердо доказанным, являются **нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки**. К ним относятся **расстройства аккомодации желудка** в ответ на прием пищи (в данном случае под аккомодацией понимают способность проксимального отдела желудка расслабляться после приема пищи под действием постоянно нарастающего давления содержимого на его стенки), **нарушения ритма перистальтики желудка** (так называемая желудочная дисритмия — тахигастрия, брадигастрия, смешанная дисритмия), **ослабление двигательной функции антрального отдела** с последующим расширением антрального отдела и гастропарезом и **нарушения антродуоденальной координации**.

При нормальной эвакуаторной функции желудка причиной диспепсических жалоб у пациентов с ФД может быть повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка к растяжению (так называемая **висцеральная гиперчувствительность**), связанная либо с истинным повышением чувствительности механорецепторов стенки желудка, либо с повышенным тонусом дна желудка. В ряде работ показано, что у пациентов с ФД боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем, чем у здоровых лиц, повышении внутрижелудочного давления.

В настоящее время у пациентов с ФД не только подтверждена роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в возникновении жалоб, но и выявлена положительная связь между различными клиническими симптомами и определенными нарушениями двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, наличие гастропареа взаимосвя-

но с такими симптомами, как чувство переполнения после еды, тошнота, рвота и нарушения аккомодации — с ранним насыщением, повышенная чувствительность стенки желудка к растяжению — с чувством переполнения и болями в эпигастральной области натощак.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

При **язвенноподобном варианте** ФД ведущим клиническим проявлением служат периодические боли, локализующиеся в эпигастральной области; они нередко связаны с чувством голода или проявляются ночью и купируются приемом антацидных ЛС. Боли усиливаются под влиянием нервно-психических факторов и часто сопровождаются появлением у пациентов чувства страха по поводу опасного заболевания.

При **дискинетическом варианте** ФД основными становятся такие симптомы, как раннее насыщение, дискомфорт и чувство переполнения, а также ощущение вздутия в эпигастральной области, тошнота.

При **неспецифическом варианте** ФД жалобы пациента трудно бывает однозначно отнести в ту или иную группу. Кроме того, у одного и того же пациента возможно сочетание различных вариантов ФД, а также сочетание ФД с клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК).

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

В соответствии с Римскими критериями-II (1999 г.) диагноз ФД может быть поставлен при наличии **трех обязательных условий**:

1. У пациента отмечаются постоянные или рецидивирующие симптомы диспепсии (боли или ощущение дискомфорта, локализованные в эпигастриальной области по срединной линии), превышающие по своей общей продолжительности 12 недель в течение года.
2. При обследовании пациента, включающем эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, не выявляются органические заболевания, наличием которых можно было бы объяснить имеющиеся симптомы.
3. Отсутствие указаний на то, что симптомы диспепсии исчезают после дефекации или связаны с изменением частоты и характера стула (т.е. нет признаков СРК).

Таким образом, диагностика ФД предусматривает, прежде всего, **исключение органических заболеваний, протекающих с аналогичными симптомами**. Такими заболеваниями чаще всего оказываются ГЭРБ, язвенная болезнь, рак желудка, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит. Кроме того, симптомокомплекс, характерный для диспепсии, может встречаться при эндокринных заболеваниях (например, диабетическом гастропарезе), системной склеродермии, беременности. С этими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику в первую очередь.

С учетом большого числа заболеваний, которые могут протекать с синдромом диспепсии, в диагностике ФД и ее дифференциальной диагностике в обязательном порядке применяют **эзофагогастродуоденоскопию** — ЭГДС (позволяющую обнаружить, в частности, рефлюкс-эзофагит, язвенную болезнь и опухоли желудка), **ультразвуковое исследование**, дающее возможность выявить хронический панкреатит и желчнокамен-

ную болезнь, клинические и **биохимические анализы крови, общий анализ кала и анализ кала на скрытую кровь**. По показаниям проводят **рентгенологическое исследование желудка, электрогастрографию и скintiграфию желудка**, помогающие выявить гастропарез, а также **суточное мониторирование внутрипищеводного рН**, позволяющее исключить ГЭРБ. У пациентов с язвенноподобным вариантом ФД целесообразно определение инфицированности слизистой оболочки желудка *H. pylori*.

### Дифференциальный диагноз

Важную роль при проведении дифференциальной диагностики в случаях синдрома диспепсии играет своевременное выявление так называемых **симптомов тревоги**, или "красных флагов", к которым, в частности, относятся дисфагия, рвота с примесью крови к рвотным массам, мелена, лихорадка, немотивированное похудение, анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и др. При обнаружении у пациента хотя бы одного из перечисленных "симптомов тревоги" у врача должно возникнуть сомнение по поводу наличия у такого пациента ФД; такого пациента необходимо тщательно обследовать, чтобы выявить или исключить тяжелое органическое заболевание.

ФД часто приходится дифференцировать от других функциональных заболеваний ЖКТ (СРК, аэрофагия, функциональная рвота).

**СРК** проявляется болями в животе, исчезающими после акта дефекации, метеоризмом, поносами, запорами или их чередованием, ощущением неполного опорожнения кишечника, императивными позывами на дефекацию и т.д. При этом, однако, часто приходится иметь в виду, что ФД может сочетаться с СРК, поскольку в патогенезе обоих синдромов

важное место принадлежит сходным нарушениям двигательной функции ЖКТ.

**Аэрофагия** определяется как повторная отрыжка, обусловленная заглатыванием воздуха, которая причиняет человеку беспокойство и отмечается им на протяжении в общей сложности не менее 12 недель в течение года. Аэрофагия составляет 5% от всех функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки и встречается чаще у мужчин старше 45 лет. Диагноз обычно ставят на основании данных анамнеза и объективного подтверждения повышенного заглатывания воздуха. Пациентам, страдающим аэрофагией, требуется обязательная консультация психиатра для исключения депрессии и повышенной тревоги.

Диагноз **функциональной рвоты** ставят в тех случаях, когда у пациента на протяжении не менее 12 недель в течение года и, по меньшей мере, 3 дней в неделю наблюдается рвота, а при тщательно проведенном обследовании другие причины, объясняющие наличие данного симптома (самостоятельно вызываемая рвота или рвота, спровоцированная приемом ЛС, органическое поражение кишечника или центральной нервной системы — ЦНС, метаболические нарушения и тяжелые психические заболевания), не выявляются. На долю функциональной рвоты приходится 6% от всех функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки. Этот вид нарушений чаще встречается у женщин моложе 45 лет. Диагностика функциональной рвоты трудна, и диагноз ставится только после тщательного обследования пациента с проведением гастродуоденоскопии, рентгенологического исследования тонкой кишки и компьютерной томографии, определением содержания электролитов, оценки эвакуаторной функции желудка, а также после тщательного изучения состояния ЦНС.

## Общие принципы лечения

Лечение пациентов с синдромом ФД представляет сложную задачу. Оно должно быть комплексным и включать не только применение тех или иных ЛС, но и мероприятия по нормализации образа жизни, режима и характера питания, а при необходимости — психотерапевтические методы.

**Общие мероприятия** включают, прежде всего, **обучение пациентов**, т.е. детальное объяснение им механизмов возникновения имеющихся диспепсических явлений. Учитывая повышенный уровень тревоги, нередко выявляемый у таких пациентов, и их опасения, связанные с возможным наличием онкологических заболеваний, в ряде случаев целесообразно так называемое **снятие напряжения**, которое достигается посредством "позитивного диагноза" — демонстрации пациентам данных обследования, свидетельствующих об отсутствии тяжелых органических заболеваний. В беседе с пациентом рекомендуется ставить реалистические цели лечения, подчеркивая хронический, волнообразный характер течения заболевания.

Курение, прием алкоголя, злоупотребление кофе вызывают нарушения двигательной функции ЖКТ и таким образом способны провоцировать диспепсический синдром.

**Выполнение пациентом рекомендаций** по питанию (отказ от вредных привычек, частое дробное питание с уменьшением содержания насыщенных жиров в рационе) способствует нормализации двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки и может уменьшить выраженность симптомов диспепсии.

Важным компонентом лечения пациентов с ФД является **лекарственная терапия**, которая назначается с учетом имеющегося у пациента клинического ва-

рианта заболевания. При язвенноподобном варианте ФД наибольший эффект отмечается при применении ИПП. Эти ЛС (в частности, **рабепразол**) могут с успехом назначаться в половинных дозах (10 мг/сут) в режиме "по необходимости".

**А** *Рабепразол внутрь 20 мг (10 мг) 1 р/сут, 4–6 нед*

В настоящее время у пациентов с ФД признана обоснованной антигеликобактерная терапия. Целесообразность ее проведения обуславливается, во-первых, возможностью исчезновения диспепсических явлений (примерно у 25% пациентов), во-вторых, потенциальным снижением риска развития язвенной болезни, в-третьих, уменьшением риска возникновения рака желудка.

➤ См. ст. "Хронический гастрит".

При дискинетическом варианте ФД основное место отводится назначению **прокинетиков** — ЛС, нормализующих двигательную функцию ЖКТ. К этой группе ЛС относятся, прежде всего, блокаторы дофаминовых рецепторов — метоклопрамид и **домперидон**, который лишен побочных эффектов метоклопрамида и считается в настоящее время ЛС выбора для лечения пациентов с ФД.

**А** *Домперидон внутрь 20 мг (10 мг) 3–4 р/сут, 3–4 нед*

При необходимости назначают повторные курсы.

Анализ данных европейских двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, посвященных применению домперидона при лечении пациентов с ФД, показал, что хорошие и отличные результаты (исчезновение жалоб или значительное уменьшение их выраженности) при использовании домперидона были достигнуты в 61–89% случаев. В настоящее время все большее распространение получает

**лингвальная форма домперидона**, которая характеризуется быстрым растворением на языке и всасыванием в полости рта, отсутствием необходимости запивать водой, возможностью применения у пациентов с нарушением глотания и рвотой. Первый опыт применения лингвальной формы домперидона в нашей стране при лечении пациентов с диспепсическими явлениями свидетельствовал о высокой частоте положительных результатов (82%), быстром (в течение первых 15 мин) достижении терапевтического эффекта, отсутствии серьезных побочных эффектов даже в случае приема ЛС в высоких дозах.

При лечении пациентов с ФД рекомендуется применение следующих **антисекреторных ЛС** — **ИПП** и **блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов**.

**А** *Лансопразол внутрь 30 мг (15 мг) 1 р/сут, 4–6 нед **или***  
*Омепразол внутрь 20 мг (10 мг) 1 р/сут, 4–6 нед **или***  
*Пантопразол внутрь 40 мг (20 мг) 1 р/сут, 4–6 нед **или***  
*Рабепразол 20 мг (10 мг) 1 р/сут **или***  
*Эзомепразол внутрь 40 мг (20 мг) 1 р/сут, 4–6 нед **или***  
*Ранитидин 300 мг 1 р/сут, 4–6 нед, затем 150 мг 1 р/сут, 2–4 нед **или***  
*Фамотидин 40 мг 1 р/сут, 4–6 нед, затем 20 мг 1 р/сут, 2–4 нед*

При необходимости назначают повторные курсы.

## Ошибки и необоснованные назначения

Для лечения пациентов с ФД используются различные подходы. Основной ошибкой является недооценка функционального расстройства и его отрица-

тельного влияния на качество жизни пациента, следствием чего может быть необоснованный отказ от активного применения ЛС (прокинетики, ИПП, эрадикационной терапии *H. pylori*).

### Оценка эффективности лечения

Главный критерий — исчезновение симптомов диспепсии; как правило, начальный курс лекарственной терапии приносит облегчение. Результаты популяционных исследований свидетельствуют, что симптоматика меняется с течением времени, и в 1/3 случаев может наступить спонтанное излечение. Однако у некоторых пациентов комплекс терапевтических мер оказывается малоэффективным, и они продолжают регулярно обращаться за врачебной помощью. Общеизвестно, что "излечение" от диспепсии вряд ли может быть достигнуто при использовании имеющегося в настоящее время набора ЛС.

### Прогноз

Синдром ФД характеризуется "рецидивированием" симптоматики, поэтому вероятность ее возобновления после завершения курса лечения весьма высока. Отсутствие органической патологии позволяет считать прогноз благоприятным, однако у пациентов с функциональными расстройствами доказано снижение качества жизни. Долговременная тактика ведения этих пациентов

не разработана. Представляется логичным при рецидиве симптоматики назначать те же ЛС, которые были эффективны ранее. Возможен прием ЛС по потребности, а пациентам с особенно упорной диспепсией показана длительная постоянная терапия.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Колмакова О.З. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. Пособие для врачей. М., 2001.
2. Минушкин О.Н. Эффективность применения лингвальных форм мотилиума и имодиума в гастроэнтерологической практике. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 3: 74—6.
3. Holtmann G., Talley N. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London. 2000.
4. Malfertheiner P. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia — new evidence for symptomatic benefit. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13 Suppl 2: 9—13.
5. McQuaid K. Dyspepsia. In: Feldman M. et al., editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. 1998; p. 105—17.
6. Talley T.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat C.N.J. Functional gastroduodenal disorders — Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45 Suppl. 11: 1137—42.

# Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин	718
Кларитромицин	787
Фромилид	961
Метронидазол	831
Тетрациклин	935
Тинидазол	

### Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:

Ранитидин	904
Ранитидин висмут цитрат	908
Фамотидин	953

### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
Ланзап	800
Омепразол	869
Гастрозол	754
Омес	868
Ромесек	918
Ультоп	947
Пантопразол*	
Рабепразол	903
Париет	881
Эзомепразол	1002
Нексиум	860

### Комплексные ЛС:

Омепразол+ кларитромицин+ тинидазол	
Пилобакт	888

### Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута трикалия дицитрат	751
---------------------------	-----

**Язвенная болезнь** — хроническое заболевание, основным морфологическим проявлением которого служит рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, возникающая на фоне гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori*.

Важно подчеркнуть, что отечественная медицинская школа всегда строго разделяла язвенную болезнь и **симптоматические** язвы — изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, встречающиеся при различных заболеваниях и состояниях. Таковы язвы при эндокринной патологии (аденоме околощитовидных желез, синдроме Золлингера—Эллисона), при стрессах, острых или хронических нарушениях кровообращения, аллергии, приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В англоязычной литературе часто употребляется термин "пептическая язва" для обозначения и собственно язвенной болезни, и симптоматического поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, этиологическими факторами пептической язвы называют и НПВС, и *H. pylori*, и гиперсекрецию соляной кислоты при гастриноме или гиперплазии G-клеток. Такой термин противоречит нозологическому принципу и дезориентирует при выборе этиопатогенетического метода лечения.

## Эпидемиология

Язвенная болезнь представляет собой одну из наиболее важных для общества медицинских проблем. Предполагается, что 8—10% населения страдают этим заболеванием. По данным Министерства здравоохранения, заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации в 2001 г. составила 157,6 на 100 000 населения.

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки****Этиология и патогенез**

Согласно классическим представлениям язва образуется в результате нарушения равновесия между агрессивными и защитными механизмами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К агрессивным факторам относят соляную кислоту (еще в начале XX века возникла формула "нет кислоты — нет язвы"), пепсин, желчные кислоты; к за-

щитным — секрецию слизи, выработку простагландинов, обновление клеток эпителия, адекватное кровоснабжение слизистой оболочки. Изучение микроорга-низма *H. pylori*, являющегося этиологиче-ским фактором хронического гастрита, позволило в значительной мере уточнить представления о многофакторном патогене-зе язвенной болезни. Присутствие *H. pylori* всегда сопровождается морфо-логическими признаками гастрита: нейт-рофильная инфильтрация эпителия и



собственной пластинки слизистой оболочки (отражающая активность гастрита), а также мононуклеарная инфильтрация (отражающая выраженность гастрита). После эрадикации инфекции эти морфологические признаки исчезают. Таким образом, хронический неатрофический гастрит излечивается после эрадикации *H. pylori*. Этиологическое значение *H. pylori* для хронического гастрита определяется важнейшей ролью микроорганизма в патогенезе язвенной болезни. Цитокины клеток воспалительного инфильтрата играют существенную роль в повреждении слизистой оболочки желудка. При адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам последние отвечают продукцией целого ряда цитокинов, в первую очередь интерлейкина-8. В очаг воспаления из кровеносных сосудов мигрируют лейкоциты. Активированные макрофаги секретируют  $\gamma$ -интерферон и фактор некроза опухоли, что привлекает очередные клетки, участвующие в воспалительной реакции. Метаболиты активных форм кислорода, вырабатываемого нейтрофилами, повреждают желудочный эпителий. Слизистая оболочка становится более чувствительной к агрессивному воздействию кислотно-пептического фактора.

Развитие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также другие исходы инфекции *H. pylori* зависят от варианта хронического гастрита, который, в свою очередь, во многом зависит от места обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Язва двенадцатиперстной кишки возникает на фоне гастродуоденита (преимущественно антральный гастрит), а заселение слизистой оболочки двенадцатиперстной *H. pylori* возможно после формирования в ней очагов желудочной метаплазии в ответ на кислотно-агрессию. Высказано предположение, что первичными центрами изъ-

явления слизистой оболочки при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки являются очаги метаплазии с адгезированными *H. pylori* и воспалительными изменениями. Язвы желудка формируются на фоне диффузного пангастрита или гастрита преимущественно тела желудка, при котором слизистая оболочка, "ослабленная" воспалением, подвергается повреждающему воздействию факторов агрессии даже при нормальной секреции соляной кислоты.

В последние годы расшифрованы некоторые обусловленные присутствием бактерии молекулярные механизмы, ослабляющие репаративную регенерацию желудочного эпителия, в результате чего инфекция *H. pylori* приводит к замедлению заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Оказалось, что *H. pylori* тесно связан с факторами агрессии при язвенной болезни. *H. pylori*, возможно, непосредственно, а возможно, и опосредованно через цитокины моноцитов и лимфоцитов воспалительного инфильтрата приводит к дисгармонии во взаимоотношениях G-клеток, продуцирующих гастрин, и D-клеток, продуцирующих соматостатин и играющих важнейшую роль в регуляции функционирования париетальных клеток. Гипергастринемия вызывает усиленное образование париетальных клеток и повышение продукции соляной кислоты.

Важнейший результат эрадикации инфекции *H. pylori* — снижение частоты рецидивов язвенной болезни, что служит главным подтверждением роли инфекции в патогенезе заболевания. У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после эффективной антигеликобактерной терапии обострения заболевания в течение последующих лет наблюдаются не более чем в 5% случаев в год, в то время как в отсутствие такого лечения, например

при язве двенадцатиперстной кишки, в течение года рецидивы возникают в 50—80% случаев.

## Клинические признаки и симптомы

Диагностика обострения заболевания не вызывает затруднений, так как в большинстве случаев симптоматика типичная. При локализации язвы в двенадцатиперстной кишке характерны поздние (через 1—1/2 ч после еды), ночные, "голодные" боли в эпигастральной области или правом подреберье, которые проходят после еды, приема антацидных ЛС, ранитидина, омепразола. Рвота кислым содержимым желудка может возникать на высоте болей; после рвоты пациенты испытывают облегчение (некоторые из них самостоятельно вызывают рвоту для уменьшения болей). Ранние боли (возникают через 30—60 мин после еды) более характерны для локализации

язвы в проксимальных отделах желудка. Неспецифические проявления язвенной болезни включают тошноту, изжогу, отрыжку. Естественно, возможны случаи с нетипичными симптомами: отсутствие характерной связи болевого синдрома с приемом пищи, отсутствие сезонности обострений не исключают данного диагноза. Сложно выявить и правильно распознать так называемые немые обострения заболевания, а, по данным некоторых авторов, бессимптомные рецидивы встречаются почти у 50% пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, подтвержденными при инструментальном обследовании.

## Осложнения

Краткая характеристика осложнений язвенной болезни приведена в **таблице 30.1**. Важно отметить, что представления о "малигнизации" язвы желудка как о типичном осложнении язвенной болезни

**Таблица 30.1 Осложнения язвенной болезни**

Осложнения	Частота возникновения, %	Клиническая картина
Кровотечение	10—15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Рвота с примесью алой крови к рвотным массам или в виде кофейной гущи</li> <li>■ Мелена</li> <li>■ Симптомы острой кровопотери</li> </ul>
Перфорация	6—20% (*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Изменение типичного "язвенного" ритма болей, их стойкость к проводимому лечению, появление иррадиации часто свидетельствуют об угрозе присоединения осложнений</li> <li>■ Типичные проявления: "кинжальная" боль в эпигастральной области, симптомы пневмоперитонеума, затем перитонита</li> </ul>
Пенетрация	15% (*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Клиническая картина зависит от глубины проникновения язвы и органа, вовлеченного в процесс</li> </ul>
Стеноз привратника и двенадцатиперстной кишки	6—15% (*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ По мере декомпенсации стеноза нарастание рвоты (в том числе съеденной накануне пищи), отрыжка тухлым, истощение</li> </ul>

\* Частота этих осложнений в последние годы мало изучена в эпидемиологических исследованиях

данной локализации пересмотрены. Риск злокачественной трансформации при этом заболевании невелик. При первом обнаружении изъязвления в желудке принципиальное значение имеет тщательная морфологическая верификация диагноза для исключения первично-язвенной формы рака желудка.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Симптоматика заболевания достаточно яркая и диагноз не представляет затруднений в типичном случае. Данные, полученные при осмотре пациента с неосложненной язвенной болезнью скудны: определяются болезненность при пальпации в эпигастральной области, положительный симптом Менделя (болезненность при поколачивании в эпигастральной области). Появление шума плеска при толчкообразном надавливании на брюшную стенку спустя 7—8 ч после приема пищи (симптом Василенко) свидетельствует о нарушении эвакуации из желудка вследствие пилородуоденального стеноза. Признаки перитонита появляются при перфорации или пенетрации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Показатели **общего и биохимического анализа крови** при неосложненной язвенной болезни, как правило, в пределах нормы. Железодефицитная анемия может быть свидетельством острого кровотечения или хронической кровопотери. Лейкоцитоз возможен при перфорации или пенетрации язвы. Гиперамилаземия у пациента с выраженными болями в эпигастральной области и язвенным анамнезом часто свидетельствует о пенетрации язвы в поджелудочную железу.

Положительная реакция кала на скрытую кровь нередко наблюдается при обострении заболевания.

Применение **pH-метрии** позволяет уточнить характер выделения кислоты в желудке, провести фармакологические пробы.

Широкое распространение **ЭГДС** облегчило диагностику язвенной болезни, так как позволяет визуализировать морфологический субстрат — язву слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, или в фазу ремиссии заболевания — рубцово-язвенную деформацию, осуществить контроль заживления язвы, провести забор материала для цитологического или гистологического исследования, лечить осложнения заболевания (например, эндоскопический гемостаз).

**Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки** в последнее время применяется реже, так как эндоскопическому методу оказывается предпочтение. Прямым рентгенологическим признаком обострения язвенной болезни является обнаружение "ниши" (дефекта заполнения) стенки желудка или двенадцатиперстной кишки. Данный метод позволяет оценить моторную функцию этих органов и эвакуацию бариевой взвеси.

Полный диагноз язвенной болезни должен включать объективные сведения о наличии инфекции *H. pylori*.

➤ Методики диагностики *H. pylori* представлены в ст. "Хронический гастрит".

---

### Дифференциальный диагноз

---

Жалобы при язвенной болезни и при **функциональной диспепсии** могут быть совершенно одинаковыми, о чем свидетельствует выделение особого варианта диспепсии — язвенноподобного. Выявление или невыявление язвы (рубцово-язвенной деформации) при эндоскопическом исследовании позволит точно установить диагноз.

При обнаружении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки у пациентов с сочетанными заболеваниями внутренних органов, эндокринных желез, нервной системы, у принимающих кортикостероиды и НПВС, у пациентов отделения интенсивной терапии следует исключить **симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки**. Дифференциальный диагноз с **синдромом Золлингера—Эллисона** представлен в соответствующей главе.

➤ См. ст. "Синдром Золлингера—Эллисона".

Большая ответственность возлагается на врача при дифференциальном диагнозе между язвой и **первично-язвенной формой рака желудка**: множественные биоптаты из краев язвы и, возможно, неоднократное их взятие дадут возможность морфологу сделать точное заключение.

## Общие принципы лечения

### Эрадикационная терапия *H. pylori*

Пациентам с язвенной болезнью и желудка, и двенадцатиперстной кишки как при обострении заболевания, так и в период ремиссии, а также после мероприятий, направленных на лечение осложнений заболевания, необходимо назначать адекватную терапию для эрадикации инфекции *H. pylori*.

В выборе лечебной тактики следует опираться на рекомендации Маастрихтской конференции (2000 г.), на которой было разработано и принято соглашение по современным подходам к диагностике и эрадикации инфекции *H. pylori*, отвечающим требованиям медицины, основанной на доказательствах. Согласно Второму Маастрихтскому соглашению, основным показанием к антигеликобактерной терапии является язвенная болезнь. Особо отмечено, что эрадикацион-

ная терапия при язвенной болезни является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность ее использования при этом заболевании базируется на доказанных научных фактах.

Итоговый документ Маастрихтской конференции впервые предлагает планировать антигеликобактерную терапию, учитывая возможность ее неэффективности. Поэтому такое лечение рассматривается как единый блок, предусматривающий не только эрадикационную терапию первой линии, но и в случае сохранения *H. pylori* — второй линии одновременно.

Во Втором Маастрихтском соглашении подчеркивается, что при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют, что после эффективного эрадикационного курса и заживления язвы дальнейшая лекарственная терапия не требуется.

Рекомендуется также проводить диагностику инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью, получающих поддерживающую или курсовую терапию антисекреторными средствами, и при необходимости назначать антибактериальное лечение. Проведение эрадикации в таких случаях дает существенный экономический эффект в связи с прекращением длительного приема антисекреторных ЛС.

### Терапия антисекреторными ЛС

Представляется, что значение ИПП и блокаторов  $H_2$ -рецепторов в качестве монотерапии при язвенной болезни ограничено определенными ситуациями. Антисекреторные ЛС целесообразно применять в следующих случаях:

- при язвенной болезни в течение ограниченного времени, необходимого для установления диагноза и под-

тверждения инфекции *H. pylori*, перед началом курса эрадикационной терапии *H. pylori* (следует помнить, что все ИПП мешают диагностике инфекции и приводят к ложноотрицательным результатам при использовании практически всех методов ее выявления);

- при обострении язвенной болезни желудка, а также при тяжелом обострении протекающей на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после курса эрадикационной терапии в течение 2—5 недель для достижения более эффективного заживления язвы;
- у пациентов с язвенной болезнью при доказанной непереносимости компонентов схем для эрадикации *H. pylori* (например, известные тяжелые аллергические реакции на **амоксциллин** и/или **кларитромицин**);
- при симптоматических язвах, в патогенезе которых *H. pylori* не играет решающей роли (подробное описание симптоматических язв не относится к числу вопросов, освещаемых в настоящей главе).

Форма язвенной болезни, не обусловленная *H. pylori* (возможно, связанная с наследственной предрасположенностью слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к изъязвлению в ответ на стрессовые воздействия), составляет 5—10% от всех случаев заболевания. В нашей стране распространение *H. pylori* очень высоко: в некоторых регионах этот показатель превышает 90% в популяции. Найти пациента с язвенной болезнью без *H. pylori* практически невозможно. Таким образом, доказать особую форму заболевания можно, лишь подтвердив очередные рецидивы забо-

левания после эффективной эрадикации *H. pylori*.

Главная цель лечения, направленного на ликвидацию *H. pylori*, при язвенной болезни заключается в предотвращении рецидивов заболевания. Действительно, современные антисекреторные ЛС позволяют успешно купировать симптомы заболевания и добиваться заживления язвенного дефекта. Так, применение блокаторов  $H_2$ -рецепторов **ранитидина** (300 мг/сут) или **фамотидина** (40 мг/сут) позволяет добиться рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки за 4—6 недель лечения у 80—95% пациентов, рубцевания язвы желудка за 8 недель лечения — у 90%. Применение ИПП в стандартной дозе приводит к рубцеванию язвы двенадцатиперстной кишки за 2 недели в 75% случаев, за 4 недели — в 95% случаев, рубцевания язвы желудка за 4 недели — в 75% случаев, а за 8 недель — в 95% случаев. Однако эффективное лечение обострения заболевания антисекреторными ЛС не означает предотвращения обострений язвенной болезни в дальнейшем. Для этого в 70—90-е гг. прошлого века была разработана тактика поддерживающей терапии блокаторами  $H_2$ -рецепторов или ИПП.

В большинстве исследований поддерживающей терапии использовалась половинная доза блокаторов  $H_2$ -рецепторов (хотя полная стандартная доза, как правило, была более эффективной по данному показанию). Так, по данным J.G. Penston, K.G. Warmsley (1992 г.), среди 464 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которые в течение 9 лет ежедневно принимали **ранитидин** в поддерживающей дозе (150 мг/сут), у 81% симптомы, свидетельствующие об обострении заболевания, отсутствовали. В большинстве обзорных

статей и метаанализах приводятся сведения о том, что на фоне приема блокаторов  $H_2$ -рецепторов в качестве поддерживающей терапии рецидивы язвы двенадцатиперстной кишки возникают в 20—30% случаев, а без применения лечения — в 80%.

ИПП также были исследованы в качестве ЛС для поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов язвенной болезни. Так, по данным Н.Р.М. Festen (1994 г.), по этому показанию может быть использована как стандартная доза **омепразола** (20 мг/сут), так и половина стандартной дозы (10 мг/сут), хотя большая доза оказалась более эффективной и статистически значимо превосходила ранитидин в дозе 150 мг/сут (табл. 30.2).

Антацидные ЛС имеют в терапии язвенной болезни вспомогательное значение: их назначают при необходимости дополнительного усиления воздействия базовых ЛС на болевой и диспепсический синдромы.

Схемы эрадикационной терапии *H. pylori* — **терапии первой линии** — состоят из трех ЛС и назначаются не менее чем на 7 дней.

#### Схема 1

**А** | Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут  
**или**  
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
**или**

**А** | Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут  
**или**  
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
**или**  
Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
**или**  
Ранитидин висмут цитрат  
внутри 400 мг 2 р/сут

+

| Кларитромицин внутрь 500 мг 2 р/сут

+

| Амоксициллин внутрь 1000 мг 2 р/сут

#### Схема 2

**А** | Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут  
**или**  
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
**или**  
Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут  
**или**  
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
**или**  
Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут  
**или**  
Ранитидин висмут цитрат  
внутри 400 мг 2 р/сут

+

| Кларитромицин внутрь 500 мг 2 р/сут

+

| Метронидазол внутрь 500 мг 2 р/сут **или**  
Тинидазол внутрь 500 мг 2 р/сут

**Таблица 30.2 Эффективность омепразола в качестве поддерживающей терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (по Н.Р.М. Festen, 1994)**

Группы рандомизации	Число пациентов в группе	Частота развития рецидивов язвенной болезни в течение 12 мес наблюдения, %
Омепразол 10 мг 1 р/сут	308	29
Омепразол 20 мг 1 р/сут	308	13
Ранитидин 150 мг 1 р/сут	312	37

Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как оно может способствовать достижению лучшего результата при назначении терапии второй линии — четырехкомпонентной терапии.

При неэффективности лечения назначают **резервную четырехкомпонентную схему (терапия второй линии)**, состоящую из одного **ИПП** плюс **препарата солей висмута** плюс **двух антимикробных ЛС**, и рассчитанную не менее чем на 7 дней.

<b>А</b>	Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут <b>или</b> Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут <b>или</b> Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут <b>или</b> Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут <b>или</b> Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут
+	
	Висмута субцитрат коллоидный внутри 120 мг 4 р/сут
+	
	Метронидазол внутрь 500 мг 3 р/сут
+	
	Тетрациклин внутрь 500 мг 4 р/сут

#### Альтернативные схемы лечения

**ИПП** при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки назначают на 2—4 нед, при язвенной болезни желудка на 4—6 нед, затем — поддерживающая терапия на длительный срок. Одновременно **Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов** назначают при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на 4 нед, при язвенной болезни желудка — на 8 нед, затем — поддерживающая терапия на длительный срок.

<b>А</b>	Лансопразол внутрь 30 мг (поддерживающая терапия — 15 мг) 1 р/сут <b>или</b> Омепразол внутрь 20 мг (поддерживающая терапия — 10 мг) 1 р/сут <b>или</b> Пантопразол внутрь 40 мг (поддерживающая терапия — 20 мг) 1 р/сут <b>или</b> Рабепразол внутрь 20 мг (поддерживающая терапия — 10 мг) 1 р/сут <b>или</b> Эзомепразол внутрь 40 мг (поддерживающая терапия — 20 мг) 1 р/сут
----------	---

+

	Ранитидин внутрь 300 мг 1 р/сут, затем 300—150 мг 1 р/сут <b>или</b> Фамотидин внутрь 40 мг 1 р/сут, затем 40—20 мг 1 р/сут
--	---

#### Хирургическое лечение

В настоящее время благодаря впечатляющим успехам лекарственной терапии у пациентов с язвенной болезнью хирургические подходы используются лишь при осложненных формах заболевания. При этом в основном применяются малоинвазивные методики. Уже широко распространен эндоскопический метод остановки желудочного кровотечения, внедряются в практику лапароскопические манипуляции при перфоративной язве.

#### Ошибки и необоснованные назначения

Эрадикационная терапия *H. pylori* признана необходимым лечебным мероприятием при язвенной болезни, что нашло отражение в национальных и международных документах, регламентирующих врачебную деятель-

ность, в том числе в "Протоколах (стандартах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения" Министерства здравоохранения РФ (1999 г.). Перед назначением антигеликобактерного лечения, несмотря на то, что инфекция *H. pylori* обнаруживается при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке более чем в 95% случаев, считается необходимым подтвердить ее наличие хотя бы одним методом. Не провести пациенту с язвенной болезнью исследование для выявления *H. pylori* и при положительном ответе не назначить эрадикационную терапию — значит серьезно нарушить общепризнанный стандарт медицинской помощи, который создан благодаря медицине, основанной на доказательствах.

➤ *Ошибки в схемах эрадикационной терапии инфекции H. pylori подробно рассмотрены в ст. "Хронический гастрит".*

Следует обратить внимание на то, что целый ряд ЛС, которые применяли в 70—90-е гг. прошлого века, ссылаясь на их "репаративное" действие, сейчас не используются. Не доказана эффективность целого ряда физиотерапевтических процедур по сравнению с современной лекарственной терапией.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения язвенной болезни оценивается по исчезновению болевого и диспепсического синдромов, а также по динамике эндоскопической картины — рубцеванию язвы. Однако решающее значение для оценки эффективности лечения и прогноза имеет исчезновение *H. pylori*.

➤ *Особенности диагностики инфекции после эрадикационной терапии рассмотрены в ст. "Хронический гастрит".*

## Прогноз

Успешная эрадикация инфекции *H. pylori* радикально меняет течение заболевания, предотвращая его рецидивы. Проведено множество клинических исследований, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах, которые подтверждают этот факт: эффективная антигеликобактерная терапия сокращает число рецидивов язвенной болезни не только по сравнению с нелеченой после обострения язвенной болезнью, но и по сравнению с постоянной терапией антисекреторными ЛС. По данным обзора R.J. Hopkins, L.S. Girardi и E.A. Turney (1996 г.), в котором проанализированы данные 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, и 5 исследований, в которых участвовали пациенты с язвенной болезнью желудка), при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эффективной эрадикации *H. pylori* рецидивы отмечались в 6%, а при сохранении *H. pylori* — в 67% случаев, при язвенной болезни желудка — в 5 и 59% случаев соответственно.

Эффективная эрадикация *H. pylori* позволяет устранить риск развития повторного кровотечения при язве двенадцатиперстной кишки (табл. 30.3). Для сравнения следует напомнить, что риск возникновения этого осложнения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эпизода кровотечения без лечения повышен в 10 раз, а при поддерживающей терапии блокаторами  $H_2$ -рецепторов составляет около 10%.

## Литература

1. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: од-



**Таблица 30.3 Снижение риска повторного кровотечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эрадикационной терапии *H. pylori***

Исследовательская группа, год	Повторные кровотечения, %	
	после эрадикации <i>H. pylori</i>	при сохранении <i>H. pylori</i>
T. Rokkas et al., 1995	0	31,2
J. Labenz, G. Borsch, 1994	0	37,5
D.Y. Graham et al., 1993	0	28,5
D. Jaspersen et al., 1995	3,5	50
D. Jaspersen et al., 1995	0	27

нозначны ли эти состояния? В кн: Ивашкин В.Т., Мезро Ф., Ланина Т.Л., ред. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: Триада-Х, 1999; с. 81–7.

2. Chiba N., Hunt R.H. Ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. In: McDonald J., Burroughs A., Feagan B., editors. *Evidence-based gastroenterology and hepatology*. BMJ Books, 1999; p. 66–91.
3. Festen H.P.M. Prevention of duodenal ulcer relapse by long-term treatment with omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 29 Suppl. 201: 39–41.
4. Hopkins R.J., Girardi L.S., Turney E.A. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterol*. 1997; 110: 1244–52.
5. Malfertheiner P., Megraud F., C.O'Morain et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2—2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 167–80.
6. Penston J.G., Warmsley K.G. Nine years of maintenance treatment with ranitidine for patients with duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992; 6: 629–45.



## Эффективность Де-нола в лечении заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта

В течение длительного времени препараты на основе висмута широко использовались при различных желудочно-кишечных расстройствах как вяжущее средство, уменьшающее раздражение и защищающее слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Открытие *Helicobacter pylori* как этиологического агента при хроническом гастрите, гастродуодените и язвенной болезни, а также его восприимчивость к со-

лям висмута восстановили интерес к этим медикаментозным средствам.

Для лечебной практики предлагалось большое количество препаратов висмута. Однако наиболее эффективным для лечебной практики оказался **Де-нол**, который является комплексной солью висмута и лимонной кислоты —  $\text{Bi}_3(\text{OH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ . Международное непатентованное название (МНН) препарата — **висмута трикалия дицитрат**. Синонимом

этого МНН является другое название препарата — **коллоидный субцитрат висмута**, которое более знакомо практическим врачам. Преимущество коллоидного субцитрата висмута по сравнению с другими солями висмута — это его высокая растворимость в воде. Оптимум его растворимости в желудочном соке лежит между рН 4,0 и 7,0.

Благодаря особенностям химического строения коллоидный раствор висмута трикалия дицитрата обладает уникальными протективными свойствами по отношению к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Препарат образует защитный слой на изъязвленных участках слизистой, предохраняя их тем самым от воздействия агрессивных факторов и способствуя заживлению язвы; стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната; затрудняет проникновение ионов водорода к эпителию; ингибирует активность пепсина и предохраняет эпидермальные факторы роста от распада, способствуя активной регенерации клеток эпителия; стимулирует секрецию эндогенных простагландинов.

Бактерицидное действие солей висмута на *Helicobacter pylori* связано с тем, что они образуют комплексы-депозиты на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве бактериальных клеток, ингибируют ферменты бактерий (уреазу, каталазу, фосфолипазу), что приводит к быстрому разрушению внутренней структуры бактерий и их гибели.

Де-нол является безопасным препаратом. При приеме внутрь меньше 1% препарата всасывается в желудке и тонкой кишке и элиминируется с почками, а остальная часть выводится из организма кишечником. Средняя концентрация висмута в крови во время курсового лечения колеблется в пределах 3—58 мкг/мл, в то время как признаки висмутотоксической энцефалопатии могут прояв-

ляться при концентрации висмута в крови, превышающей 1500 мкг/л. Другие побочные эффекты от приема висмутосодержащих препаратов (слабость, снижение аппетита, нефропатия, гингивиты, артралгии) могут проявляться только при повышении концентрации висмута в крови свыше 100 мкг/л. Таким образом, используя коллоидный субцитрат висмута в рекомендуемых дозах и курсами продолжительностью 4—6 недель, совершенно не следует опасаться возможности передозировки. В течение более чем 15 лет использования Де-нола не было зарегистрировано ни одного случая осложнений или возникновения заболевания, связанного с использованием традиционной дозировки.

В настоящее время антихеликобактерная терапия является стандартом для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронического гастрита и гастродуоденита, которые ассоциированы с инфекцией *Helicobacter pylori*, что отражено в международных и российских рекомендациях.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что антихеликобактерная тройная терапия с препаратом Де-нол остается одной из наиболее часто применяемых в клинической практике. Прогресс в лечении больных, инфицированных штаммами *Helicobacter pylori*, резистентными к производным нитроимидазола или макролидам, связывают с новыми схемами на основании Де-нола. С этой точки зрения было бы разумным расширить спектр схем лечения первой линии с использованием двух базисных препаратов — блокатора протонного насоса или препарата висмута, а не ограничиваться использованием препарата висмута только в квадротерапии, как предлагают авторы Маастрихтского соглашения — 2, принятого в октябре 2000 года в Риме.

Мультицентровое исследование 2000 года продемонстрировало высокую эффективность тройных схем на основании коллоидного субцитрата висмута как в смысле эрадикации *Helicobacter pylori*, так и с точки зрения скорости купирования болевого синдрома и темпов рубцевания язв. Использовали следующие схемы лечения: Де-нол по 240 мг 2 раза в день (7 или 14 дней), Флемоксин-Солютаб 1000 мг 2 раза в день (7 дней), Кларитромицин по 250 мг 2 раза в день (7 дней) или Фуразолидон 100 мг 2 раза в день (7 дней). Некоторые авторы рекомендуют увеличивать суточную дозу Фуразолидона до 400 мг в сутки.

Анализ эффективности схем тройной терапии с использованием Де-нола в рандомизированных исследованиях показал, что эффективность тройной эрадикационной терапии, основанной на препаратах висмута, по успешности сравнима с другими режимами, в том числе со схемами, где использованы ингибиторы протонной помпы.

При язвенном дефекте размерами более 1,0 см после завершения недельной эрадикационной терапии требуется продолжение лечения Денолом в качестве монотерапии по 120 мг 4 раза в день продолжительностью не менее 3—4 недель.



## Отечественный ингибитор протонной помпы Гастрозол

Наблюдающийся в последние десятилетия постоянный рост цен на медицинские услуги и лекарственные средства привел к ситуации, когда, по мнению экспертов ВОЗ, «ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение». Во всем мире наиболее эффективным путем оптимизации использования бюджетов здравоохранения признано рациональное использование лекарственных средств, которое, по определению ВОЗ, подразумевает получение больными медикаментов, «соответствующих их клиническим нуждам, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного промежутка времени и по наименьшей стоимости для них и для общества».

С экономической точки зрения рациональное применение лекарственных средств особенно важно при лечении широко распространенных заболеваний, к которым прежде всего относятся болезни

ЖКТ. В большинстве стран фармакоэкономические исследования начались именно в области гастроэнтерологии, когда в медицинскую практику были введены  $H_2$ -блокаторы и первый ингибитор протонной помпы омепразол. В этих исследованиях было убедительно доказано, что омепразол, благодаря мощному и длительному антисекреторному эффекту, превосходит по затратной эффективности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни  $H_2$ -блокаторы. С тех пор он занял прочное место в качестве препарата выбора при этих заболеваниях, а также при эрозивно-язвенных повреждениях ЖКТ, вызванных приемом НПВС, и синдроме Золлингера-Эллисона. После открытия роли *Helicobacter pylori* в патологии ЖКТ омепразол нашел широкое применение и в составе схем эрадикационной антихеликобактерной терапии. Однако оригиналь-

ный препарат омепразола достаточно дорог, в связи с чем недоступен не только для многих больных, но и для учреждений здравоохранения.

Одним из наиболее эффективных способов снижения стоимости лечения в системе рационального использования лекарственных средств являются дженерики, причем рекомендуется отдавать предпочтение качественным отечественным препаратам. Именно таким препаратом является **Гастрозол**, производимый фармацевтической компанией ICN Октябрь (Россия). Исследование, проведенное в проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, показало, что по своим фармакокинетическим характеристикам Гастрозол не отличается от Лосека. Фармакокинетические кривые Гастрозола и Лосека практически пол-

ностью совпадают, значения всех фармакокинетических параметров двух препаратов достоверно не различаются. Среднее значение биодоступности Гастрозола по отношению к Лосеку составляет  $108 \pm 4\%$ .

Полученные лабораторные данные о биоэквивалентности Гастрозола и Лосека находят подтверждение и в клинических исследованиях, проводимых российскими врачами. Результаты исследования по применению Гастрозола у амбулаторных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и ретроспективное сопоставление динамики клинических симптомов при лечении Гастрозолом и Париетом свидетельствуют о достаточной эффективности и безопасности Гастрозола и позволяют рекомендовать его в качестве альтернативы дорогостоящим зарубежным ингибиторам протонной помпы.

## Синдром Золлингера—Эллисона

### Указатель описаний ЛС

#### Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
<i>Ланзап</i>	800
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
<i>Омес</i>	868
<i>Ромесек</i>	918
<i>Ультоп</i>	947
Рабепразол	903
<i>Париет</i>	881

Синдром Золлингера—Эллисона — клиническое проявление гипергастринемии вследствие продукции гастрина гормональноактивной опухолью (гастроинмой).

### Классификация

В большинстве случаев гастриномы представлены солитарными или множественными опухолями, но у 25% пациентов заболевание протекает в рамках множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1) или синдрома Вермера. МЭН-1 — наследственная патология, обусловленная дефектом гена на длинном плече 11-й хромосомы (11q13), которая проявляется чаще всего неоплазиями околощитовидных желез, поджелудочной железы и передней доли гипофиза. С разной частотой этот синдром включает липомы, карциноид желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), опухоли щитовидной железы, надпочечников, опухоли эпендимы спинного мозга, ангиомиолипому почки, лейомиому пищевода.

### Эпидемиология

Синдром Золлингера—Эллисона — редкое заболевание: гастринома как причина изъязвления обнаруживается менее чем у 1% больных с язвами желудка или двенадцатиперстной кишки любого происхождения.

### Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. При МЭН-1 описан целый ряд мутаций, в результате которых организм теряет способность подавлять злокачественный рост. Усиленная продукция гастрина вызывает гиперсекрецию соляной кислоты в желудке, в результате чего возникают изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Диарея, которая наблюдается у 50% пациентов с синдромом Золлингера—Эллисона, обусловлена поступлением

в тощую кишку значительного количества кислого содержимого, повреждающего слизистую оболочку и усиливающего двигательную функцию тонкой кишки. Инактивация липазы при низких значениях pH приводит к стеаторее.

## Клинические признаки и симптомы

У 90% больных развиваются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти симптоматические язвы трудно отличить от язвенной болезни, так как часто возникает солитарная язва двенадцатиперстной кишки. Не являются редкостью случаи множественных язв, которые образуются и в дистальных отделах двенадцатиперстной кишки, и в начальном отделе тощей кишки. Изолированные язвы желудка, как правило, не наблюдаются. Характерны признаки гастроэзофагеального рефлюкса. Диарея может сопровождать эти эрозивно-язвенные поражения, а может быть единственным проявлением болезни. При аспирации содержимого желудка через назогастральный зонд понос останавливается.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Тяжелое и нетипичное течение язвенной болезни помогает высказать предположение о синдроме Золлингера—Эллисона (см. “Дифференциальный диагноз”). Из лабораторных методов исследования необходимы следующие:

- **Анализ крови на гастрин.** Диагностически значимым считается уровень 1000 пг/мл и более. Если при по-дозрении на синдром Золлингера—Эллисона выявленный уровень гастрина составляет 150—1000 пг/мл, то проводят **секретин-новый тест**: внутривенное введение

секретина (2 ед/кг) повышает уровень гастрина более чем на 200 пг/мл за 2—30 мин у 85% больных с гастриномой.

- **Определение уровня секреции в желудке соляной кислоты и pH-метрии.** У большинства больных базальная секреция соляной кислоты превышает 15 мэкв/ч.

Для исключения МЭН-1 у всех пациентов определяют уровень **кальция, паратиреоидного гормона, пролактина, соматотропина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.**

Для определения локализации первичной опухоли и метастазов применяют **ультразвуковое исследование** органов брюшной полости, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, хотя чувствительность этих методик при диагностике первичной опухоли составляет менее 35%, при диагностике метастазов в печень — 50—70%. **Сцинтиграфия с октреотидом, меченым  $^{111}\text{In}$** , позволяет выявлять в тканях рецепторы к соматостатину, большое количество которых содержится в нейроэндокринных опухолях. Метод обладает 90% чувствительностью при диагностике метастазов в печень, хотя при диагностике первичной опухоли чувствительность ниже. **Эндосонография** позволяет визуализировать опухоли в головке поджелудочной железы, стенке двенадцатиперстной кишки, прилежащих лимфатических узлах. Чувствительность сочетанного применения сцинтиграфии с октреотидом и эндосонографии при предоперационном выявлении первичной гастриномы составляет 90%.

## Дифференциальный диагноз

Выделяют ряд клинических признаков, на основании которых можно сделать предположение о наличии синдрома

Золлингера—Эллисона у пациента с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (их следует иметь в виду при дифференциальном диагнозе с язвенной болезнью):

- язвы, рефрактерные к общепринятой лекарственной терапии;
- язвы большого размера (более 2 см);
- залуковичные язвы;
- множественные язвы;
- частые рецидивы образования язв, осложненное течение;
- язвы при наличии диареи;
- язвы, возникающие после хирургических вмешательств.

Гипергастринемия при гастриноме следует дифференцировать от других случаев с высоким уровнем гастрина. Атрофический гастрит с пониженной секреторной функцией — наиболее частая причина гипергастринемии в практике гастроэнтеролога: низкие показатели желудочной секреции, внутрижелудочный  $\text{pH} > 3$ , морфологическая картина атрофии, отрицательный секретинотест позволят установить причину высокого уровня сывороточного гастрина.

## Общие принципы лечения

**Оперативное лечение** — удаление локализованной опухоли — является наиболее благоприятным с прогностической точки зрения методом лечения, однако оно не всегда возможно (например, наличие множественных метастазов гастриномы в печень исключает такую тактику). Пациентам с синдромом Золлингера—Эллисона назначают симптоматическое лечение, целью которого являются нормализация секреции, рубцевание эрозивно-язвенных дефектов и профилактика их возникновения. До появления активных антисекреторных

ЛС (блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов и ИПП) единственной возможностью подавления желудочной секреции было проведение тотальной гастрэктомии.

Целью **лекарственной терапии** является снижение базальной секреции соляной кислоты **до уровня ниже 10 мэкв/ч**. При использовании **ИПП** по сравнению с блокаторами  $\text{H}_2$ -рецепторов этого можно добиться практически у всех пациентов. Кроме того, с течением времени не требуется повышения суточной дозы ИПП (довольно часто развивается толерантность к антагонистам  $\text{H}_2$ -рецепторов, для производных бензимидазола в силу другого механизма действия это явление не характерно), иногда она может быть даже снижена. Дозу ИПП подбирают индивидуально ("титруют") до того момента, когда базальная секреция соляной кислоты достигнет стабильного уровня ниже 10 мэкв/ч.

**В** | Лансопразол внутрь 30—165 мг/сут **или**  
Омепразол внутрь 20—120 мг/сут

## Оценка эффективности лечения

Прием ИПП в адекватной дозе позволяет нормализовать продукцию соляной кислоты. Клинические исследования с 24-часовой  $\text{pH}$ -метрией показали, что прием омепразола и лансопразола в правильно подобранных дозах обеспечивает сходные профили и среднее значение  $\text{pH}$  (1,8—6,4 и 2,1—6,4 соответственно). Это позволяет добиться исчезновения жалоб и заживления эрозий и язв.

## Прогноз

С учетом медленного роста опухоли прогноз относительно благоприятный: 15-летняя выживаемость составляет 80% среди пациентов

без метастазов в печень при установлении диагноза, 10-летняя выживаемость — 30% среди пациентов с метастазами в печень.

### Литература

---

1. Калинин А.В. Новое в онкогенезе, диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 6: 13—7.
2. Donow C., Pipeleers-Marichal M., Schroder S. et al. Surgical pathology of gastrinoma: site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1 and malignancy. *Cancer.* 1991; 68: 1329—34.



## Предраковые заболевания желудка

80% случаев рака желудка связаны с хроническим атрофическим гастритом, вызванным инфекцией *H. pylori*; 20% случаев рака желудка развиваются в отсутствие предшествующего гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*, из них 10% приходится на аутоиммунный атрофический гастрит и еще 10% — на другие, более редкие формы предрака (наследственные, аденоматозные полипы и др.). Эти данные свидетельствуют о том, что инфекция *H. pylori* не является обязательным условием для развития рака желудка, в связи с чем целесообразно выделять связанные и не связанные с инфекцией *H. pylori* предраковые заболевания желудка.

Предраковые состояния и заболевания желудка и риск развития дистального рака желудка представлены в **таблице 30.4**.

Тактика ведения пациентов с хроническим аутоиммунным гастритом и гастритом, вызванным инфекцией *H. pylori*, рассматривалась ранее. Особенности ди-

агностики, наблюдения и лечения пациентов остальных групп риска заслуживают отдельного рассмотрения.

➤ *См. ст. "Хронический гастрит".*

Большую группу составляют лица, перенесшие резекцию желудка, причем в России число их будет увеличиваться ввиду того, что во многих регионах продолжает применяться оперативное лечение неосложненных форм язвенной болезни.

Два фактора участвуют в патогенезе рака культи желудка: во-первых, оставшийся после операции гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, и, во-вторых, присоединившийся **рефлюкс-гастрит**, или химический гастрит, который развивается вследствие постоянного заброса желчи и повреждающего влияния желчных кислот. Если в целом без учета времени, прошедшего после операции, риск развития рака культи желудка составляет 10—20%, то через 15—20 лет он увеличивается до 50—70%. Рак культи желудка

**Таблица 30.4 Классификация предраковых состояний и заболеваний желудка, в зависимости от степени риска развития дистального рака желудка**

Риск	Степень риска, %	Предраковые состояния и заболевания желудка
Абсолютный	70—90	Дисплазия желудка Семейный аденоматозный полипоз (синдром Гарднера) Аденоматозные полипы желудка Пищевод Баррета (для проксимального рака желудка)
Безусловный	20—70	Наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча II) Инфекция <i>H. pylori</i> Хронический атрофический гастрит Кишечная метаплазия
Определенный	10—20	Резецированный желудок Аутоиммунный атрофический гастрит
Вероятный	5—10	Синдром Пейтца—Егерса Болезнь Менетрие Гамартомные полипы
Возможный	Менее 5	Гиперпластические полипы Доброкачественные язвы желудка

относительно часто встречается среди отдаленных осложнений резекции желудка по Бильрот-II. При морфологическом исследовании наряду с признаками воспаления выявляются выраженные дистрофические и некротические изменения слизистой оболочки культи желудка, при этом дисплазия чаще развивается около линии анастомоза. Пациентам с дисплазией культи желудка высокой степени показаны повторные эндоскопические и морфологические исследования в среднем от 1 до 3 раз в год, что определится течением дисплазии. Независимо от причин резекции желудка, в случае выявления инфекции *H. pylori* следует проводить антигеликобактерную терапию под контролем эрадикации. Лечение пациентов с рефлюкс-гастритом культи желудка антисекреторными ЛС, прокинетиками, препаратами желчных кислот достоверно не снижает риска развития карциномы.

**Синдром Пейтца—Егерса** — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, с нераспознанным локусом генного повреждения. Синдром нельзя отнести к наследственным формам предрака желудка, поскольку риск развития рака у таких больных значительно ниже, а частота составляет всего 1/10 частоты семейного полипоза. Клиническая диагностика синдрома Пейтца—Егерса осуществляется на основании сочетания гамартозных полипов желудка, тонкой, толстой кишки с характерной меланиновой пигментацией, расположенной не только вокруг рта, но и на других участках лица, ладонях, слизистых оболочках полости рта, желудка, реже — толстой кишки. У пациентов с синдромом Пейтца—Егерса повышен риск развития как гастроинтестинальных, так и экстраинтестинальных опухолей, чаще всего рака молочной железы, яичников, шейки матки — у женщин, и яичка — у мужчин, рака поджелудочной железы у лиц обоего

пола. Для уточнения диагноза синдрома Пейтца—Егерса выполняют верхнюю и нижнюю эндоскопию, энтерографию. Обнаруженные полипы подлежат удалению и морфологическому исследованию. Параллельно осуществляют направленную диагностику возможных сопутствующих опухолей других систем. При таком ведении пациентов с синдромом Пейтца—Егерса прогноз благоприятный.

У пациентов с **болезнью Менетрие** риск развития рака желудка составляет 5—10%. Однако болезнь встречается редко, поэтому достоверность имеющихся данных пока недостаточна. У таких пациентов в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка практически всегда находят повышенное содержание трансформирующего фактора роста  $\alpha$ , который играет, видимо, главную роль в развитии заболевания. Клиническая картина этой гастропатии характеризуется сильными болями в эпигастральной области, потерей массы тела до 25 кг, постоянной рвотой, тошнотой, желудочными кровотечениями, гипоальбуминемией и отечным синдромом. Выраженная гиперплазия желудочных ямок отличает морфологическую картину слизистой оболочки желудка при данном заболевании. Болезнь Менетрие не поддается консервативной терапии и только гастрэктомия приводит к купированию боли, коррекции уровня альбумина крови, устранению отеков и нормализации массы тела.

При **гиперпластических полипах и доброкачественных язвах желудка** риск развития рака желудка составляет менее 5%. Ведение таких пациентов включает морфологическое исследование полипов, морфологическое подтверждение доброкачественности язв желудка, диагностику инфекции *H. pylori* и выбор соответствующих мер химиопрофилактики, вторичной профилактики рака, лечение полипов и язв.

# Рак желудка

## Указатель описаний ЛС

### Цитостатики:

Доксорубин

Митомин

Фторурацил

Цисплатин

**Рак желудка — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия слизистой оболочки желудка.**

## Классификация

Стадии рака желудка устанавливают по классификации TNM (см. табл. 30.5). Опухоль T1 проникает в стенку желудка до подслизистой основы, T2 — до субсерозной оболочки, T3 — прорастает серозную оболочку, T4 — распространяется на прилежащие структуры. N0 — нет признаков метастатического поражения лимфатических узлов, N1 — имеются метастазы в перигастральные лимфатические узлы, N2 — в регионарные лимфатические узлы. M0 — метастазы отсутствуют, M1 — имеются отдаленные метастазы.

**Таблица 30.5 Стадии рака желудка**

Стадия I: T1N0, T1N1, T2N0, все — M0

Стадия II: T1N2, T2N1, T3N0, все — M0

Стадия III: T2N2, T3N1, T4N0, все — M0

Стадия IV: T4N2M0, любые варианты с M1

## Эпидемиология

Рак желудка редко развивается у лиц моложе 40 лет; средний возраст, при котором выявляется заболевание, составляет 63 года. Среди заболевших мужчин в 2 раза больше, чем женщин. По распространенности рак желудка занимает четвертое место после рака легкого, молочной железы и колоректального рака. В 2000 г. были зарегистрированы 876 000 новых случаев этого новообразования, а число летальных исходов достигло 647 000.

## Этиология и патогенез

Развитие рака желудка является результатом действия трех точно установленных факторов: повреждающих факторов окружающей среды, генетических

нарушений и инфекции *H. pylori*. Среди факторов окружающей среды доказанными являются курение и нефизиологическое питание, а именно дисбаланс между избыточным потреблением поваренной соли, животных жиров, содержащих нитраты консервированных продуктов, маринадов, копченостей и недостаточным содержанием в рационе фруктов, овощей, витамина С, т.е. антиоксидантов.

В 1994 г. Международное агентство по изучению рака зарегистрировало инфекцию *H. pylori* как канцероген первого порядка, т.е. канцероген, имеющий безусловную связь с возникновением рака желудка. Эта связь опосредована развитием предракового заболевания — хронического атрофического гастрита, обусловленного инфекцией *H. pylori*. При этом бактерии не инвазируют эпителиальные клетки желудка, не синтезируют ни мутагенные, ни канцерогенные вещества. С помощью экспериментальной модели рака желудка, которая была получена японскими учеными на монгольских тушканчиках в 1988 г., подтверждена роль инфекции *H. pylori* в развитии хронического гастрита, предшествующего развитию рака желудка. Таким образом, хронический гастрит занимает центральное место в проблеме предраковых состояний желудка, и в этом его основное клиническое значение.

Рак желудка связан с мутациями генов p53, APC, k-ras. Потеря гетерозиготности с большой частотой наблюдается в следующих участках хромосом: 17p (локус гена p53), 5q (локус гена APC) и 18q (локус гена DCC). При раке желудка мутация гена k-ras встречается относительно редко. Как известно, последняя играет большую роль в поддержании опухолевого роста, а появление делеций генов-супрессоров опухолевого роста 17q и 18q происходит обычно на поздних стадиях и служит маркером малигнизации и метастазирования опухоли.

## Клинические признаки и симптомы

Заболевание протекает бессимптомно вплоть до поздних стадий. Его проявления неспецифичны: тупые боли или дискомфорт в эпигастральной области, анорексия, раннее чувство насыщения, похудение. Изъязвление крупного сосуда может быть причиной кровотечения (мелена; кровавая рвота). На поздних стадиях рак пилорического отдела может проявляться признаками стеноза выхода из желудка, а опухоль проксимального отдела желудка — дисфагией.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Данные осмотра, как правило, скудные. Для выявления отдаленных метастазов необходима тщательная **пальпация** пупка, надключичных лимфатических узлов (обычно поражаются узлы с левой стороны — вирховские метастазы). Обязательно **ректальное** (возможны шницлеровские метастазы лимфатических узлов параректальной клетчатки), а у женщин — **вагинальное исследование** и **ультразвуковое исследование** яичников (выявление опухоли Крукенберга).

Данные **общего и биохимического анализов крови** неспецифичны: анемия (анемия хронических заболеваний и за счет кровопотери), изменение печеночных проб при метастатическом поражении органа.

**Эндоскопия по показаниям с биопсией и морфологическим исследованием биоптатов** является необходимым исследованием при наличии диспепсии у лиц старше 45 лет; в случае рака желудка позволяет верифицировать диагноз. **Рентгенологическое исследование желудка** может служить альтернативой эн-

дскопии в случае недоступности последнего исследования. Компьютерная томография брюшной полости, эндосонография необходимы для уточнения размеров опухоли, глубины поражения стенки желудка, наличия метастазов.

### Дифференциальный диагноз

Принципиальное значение имеет очень тщательный диагностический подход к впервые выявленным изъязвлениям желудка. Установление доброкачественного характера язвы и диагноза язвенной болезни возможно только после морфологического (при необходимости неоднократного) исследования биоптатов из краев язвы.

### Общие принципы лечения

При опухоли I—III стадии необходимо хирургическое лечение; в случае исключения неоперабельной опухоли и карциноматоза брюшины, метастазов в печени и отдаленных лимфатических узлах выполняют субтотальную (дистальную или проксимальную) резекцию желудка и гастрэктомию. Паллиативные методы включают паллиативную резекцию опухоли (для снижения риска развития кровотечения и обструкции), гастроеюностомию (для восстановления пассажа пищи по ЖКТ). При кровотечении и обструкции в случае неоперабельной опухоли используют эндоскопические методы (стенсты, лазеротерапия), радиотерапию и ангиографическую эмболизацию.

Химиотерапия малоэффективна, однако в качестве монотерапии или в комбинации используют **фторурацил, доксорубин, цисплатин, митомицин**.

### Прогноз

Пятилетняя выживаемость при раке желудка не превышает 15%. При успешной резекции желудка, выполненной по поводу опухолей I—II стадии, 5-летняя выживаемость превышает 50%. В случае, если диагноз рака желудка установлен при III стадии, 5-летняя выживаемость составляет менее 20%. При проксимальных опухолях желудка прогноз менее благоприятный, чем при дистальных.

### Литература

1. Аруин Л.И. Новая международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 3: 15—8.
2. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 3: 7—14.
3. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вести 2001; с. 126—37.
4. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 3: 18—26.
5. Портной Л.М., Казанцева И.А., Сташук Г.А., Гаганов Л.Е. Современные проблемы и трудности диагностики проксимального рака желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 4: 31—41.
6. Bonenkamp J.J., et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 304: 908.
7. De Vivo R., et al. The role of chemotherapy in the management of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30: 364.

# Глава 31. Заболевания поджелудочной железы и желчного пузыря

Острый панкреатит	334
Хронический панкреатит	341
Муковисцидоз	351
Желчнокаменная болезнь	361
Холангит	372
Дисфункция сфинктера Одди	375
Рак поджелудочной железы	383

При рассмотрении заболеваний поджелудочной железы основное внимание уделено острому и хроническому панкреатиту, заболеванию весьма распространенному. У части больных (примерно у 20%) острый панкреатит может протекать тяжело, а летальность при этом заболевании достигает 20%. В соответствующих разделах представлены современные представления о патогенезе, диагностике, определении степени тяжести, а также о хирургическом и медикаментозном лечении заболеваний поджелудочной железы.

Освещены вопросы эпидемиологии и патогенеза желчнокаменной болезни. Представлены современные подходы к ведению больных с бессимптомным и симптоматическим течением желчнокаменной болезни. Подробно рассмотрено значение хирургического лечения и место медикаментозной терапии этого распространенного заболевания.

## Острый панкреатит

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Метронидазол	831
Уреидопенициллин	
Цефоперазон	
Цефотаксим	976
Цефтриаксон	977
Цефуроксим	979

#### Гормональные средства, снижающие кровоток:

Октреотид	862
Сандостатин	923

#### НПВС:

Парацетамол (ацетаминофен)	877
-------------------------------	-----

#### Опиоиды:

Морфин/наркофин/ папаверина гидрохлорид/ кодеин/тебаин	839
Тримеперидин	944

#### Препараты панкреатических ферментов:

Панкреатин	873
Мезим форте	844
Мезим форте 10000	845
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза	
Фестал	956

#### Средства для коррекции белоксинтезирующей функции печени:

Альбумин

#### Другие ЛС:

Растворы электролитов

**Острый панкреатит** — острое воспаление поджелудочной железы (ПЖ), проявляющееся болями в верхней половине живота и повышением уровня ферментов ПЖ в крови и моче, при котором клинические и гистологические изменения полностью разрешаются после прекращения действия этиологического фактора.

### Эпидемиология

Распространенность острого панкреатита составляет 32 — 389 человек на 1 000 000 населения. Смертность от этого заболевания колеблется от 6 до 12 человек на 1 000 000 населения.

### Этиология и патогенез

**Алкоголь** является главной причиной острого панкреатита, вызывая до 75% случаев этого заболевания. Вид алкогольного напитка, вероятно, не имеет значения для возникновения панкреатита: прием более 100 г/сут алкоголя в любом виде в течение нескольких лет может привести к развитию этого заболевания. Второй по частоте причиной является **желчнокаменная болезнь**, которая встречается у пациентов с панкреатитом в 6 раз чаще, чем среди населения в целом. При желчнокаменной болезни приступы панкреатита связаны с преходящей обтурацией и травматизацией большого сосочка двенадцатиперстной кишки желчными конкрементами. Панкреатит может возникать **после хирургических вмешательств** на желудке и желчевыводящих путях (6% случаев острого панкреатита). Обычно это происходит из-за травмы и ишемии ПЖ во время операции. Острый панкреатит может быть связан с **эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией** (ЭРХПГ): гиперамилаземия с умеренно выраженной или легкой клинической симптоматикой наблюдается у 10% пациентов после этой процедуры, тяжелый панкреатит развивается у 1%. Травматический панкреатит может

быть связан с тупой **травмой живота**, проникающим ножевым или огнестрельным ранением.

Основным механизмом повреждения ткани ПЖ является **внутрипротоковая гипертензия и активация ферментов ПЖ**. Кроме того, имеют значение повышение давления в общем желчном протоке и поступление желчи и бактерий ретроградно в проток ПЖ. На ранних стадиях повреждения, возможно, играют роль свободные радикалы кислорода, которые могут вызывать нарушение полярности клеток ПЖ. Если после воздействия первичного повреждающего фактора в протоках органа происходит активация большого количества ферментов ПЖ, которое превосходит резервы ингибиторов протеаз, происходит расширение зоны поражения ПЖ, активируются липаза и коллагеназа. Дополнительную роль в патогенезе играют спазм и тромбоз кровеносных сосудов. При разрушении ткани ПЖ ферменты выходят в окружающую клетчатку, местный крово- и лимфоток, а также в брюшную полость. Уровень ферментов ПЖ в крови повышается в значительной степени за счет неактивной формы ферментов или комплексов фермент—ингибитор. В связанной форме ферменты не способны расщеплять свои субстраты, однако могут сохранять способность к гидролизу небольших белковых молекул.

## Клинические признаки и симптомы

### Частые симптомы.

- Интенсивные боли в околопупочной области и подреберьях, в 50% случаев иррадиирующие в спину. Кашель, резкое движение, глубокое дыхание усиливают боль.
- Тошнота и рвота (у 75% пациентов).

- Болезненность и резистентность передней брюшной стенки, наиболее выраженные в верхнем отделе, возможно — мышечная защита.

### Редкие симптомы.

- Фебрильная лихорадка.
- Тахикардия, артериальная гипотензия встречается у небольшого числа пациентов.
- Выбухание в верхней части живота (вследствие пареза желудка или значительного увеличения объема ПЖ), асцит, плевральный выпот, паралитическая непроходимость кишечника.
- Объемное образование, выявляемое при пальпации в проекции ПЖ.
- Механическая желтуха.

Легкое течение заболевания наблюдается у 75% больных, смертность в этом случае составляет от 1 до 2%. Тяжелое течение острого панкреатита отмечается у 25% пациентов, при этом смертность достигает 22% и более.

Смерть в первые несколько дней может наступать от сердечно-сосудистой недостаточности (шок и почечная недостаточность) или дыхательной недостаточности (дыхательный дистресс-синдром взрослых). Спустя неделю после начала заболевания смерть развивается в результате инфицированного некроза забрюшинной клетчатки или инфицирования, кровотечения и разрыва псевдокист ПЖ.

**Осложнения.** К местным осложнениям относятся флегмона и абсцесс ПЖ, геморрагический панкреатит (наиболее часто встречается при травматической, послеоперационной этиологии заболевания, при первом его приступе), разрыв псевдокисты, разрыв протока ПЖ, или вирсунгова протока, кровотечение (вирсунгорагия), непроходимость желудка, двенадцатиперстной кишки и ободочной кишки, панкреатический асцит, тяжелое



внутрибрюшное кровотечение, тромбоз кровеносных сосудов, инфаркт кишечника, механическая желтуха.

К системным осложнениям относятся легочные (плевральный выпот, пневмония, ателектаз легкого, абсцесс средостения, дыхательный дистресс-синдром взрослых), сердечно-сосудистые (артериальная гипотензия, гиповолемия, гипоальбуминемия, внезапная смерть, гидроперикард), гематологические (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС-синдром), желудочно-кишечные (эрозивный гастрит, острые язвы, желудочное кровотечение, которое усугубляется при ДВС-синдроме, тромбоз воротной вены, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода), почечные (олигурия, азотемия, тромбоз почечной артерии и/или вены), метаболические (гипергликемия, гипертриглицеридемия, гипокальциемия, энцефалопатия, внезапная слепота, или ретинопатия Пурчера), неврологические (психоз, жировая эмболия), жировой некроз подкожной клетчатки (эритематозные узелки), костей, средостения, плевры, нервной системы.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В первый день заболевания происходит **повышение уровней** амилазы и **липазы сыворотки**, которое сохраняется в течение 3—7 дней. До сих пор не определены четкие диагностические критерии для уровня этих ферментов. Обычно критерием острого панкреатита считают уровень, превышающий верхнюю границу нормы в 5 раз. Уровень амилазы может оставаться нормальным при сопутствующей гиперлипидемии, а также при гибели большей части паренхимы ПЖ во время предшествующих приступов заболевания. Повышенный уровень Р-

фракции амилазы (панкреатической) сохраняется в крови более продолжительное время. Исследование липазы более сложно технически, чем определение суммарной амилазы, однако обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. **Лейкоцитоз** достигает  $(12,0—20,0) \times 10^9/\text{л}$ , **гематокрит** **понижается** до 50—55% в результате потери жидкой части крови, может наблюдаться **гипергликемия**. Достаточно специфичным для острого панкреатита является **снижение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$**  сыворотки, которое происходит с первого дня заболевания, возможно в результате выхода альбуминов в забрюшинную клетчатку. Повышение уровня мочевины в сыворотке обычно связано с гиповолемией, но может быть и следствием тубулярного некроза почек. При билиарном панкреатите происходит повышение уровня аспаратаминотрансферазы (**АсАТ**) до 60 МЕ и выше. У 12—30% пациентов повышается уровень **билирубина** в крови.

**На обзорной рентгенографии брюшной полости** можно выявить конкременты в протоках ПЖ, кальцифицированные желчные конкременты, признаки локального пареза кишки в верхнем левом квадранте или в центре брюшной полости. **Рентгенография грудной клетки** позволяет выявить ателектаз легкого или плевральный выпот (слева либо двусторонний). С помощью **ультразвукового исследования (УЗИ)** можно обнаружить признаки отека ПЖ (нормальные размеры железы: тело и головка — 35 мм, перешеек — 25 мм, хвост — 30 мм), скопления жидкости, а также желчные конкременты, расширение общего печеночного протока вследствие нарушения оттока желчи. Появление объемного образования в области ПЖ в ранние сроки может свидетельствовать о формировании псевдокисты. **Компьютерная томография (КТ)** поз-

воляет лучше визуализировать железу; показана при подозрении на тяжелое или осложненное течение (артериальная гипотензия, нарастающий лейкоцитоз или лихорадка). Большую помощь при КТ оказывает контрастирование для выявления некроза ПЖ, кровоизлияний и внепанкреатических скоплений жидкости: после введения контраста в зонах некроза плотность не повышается. Скопление газа или жидкости в зоне некроза свидетельствует о развитии инфекции. Другим важным свойством КТ является возможность проведения прицельной пункционной биопсии ПЖ для подтверждения инфицирования. ЭРХПГ и **чрескожная чреспеченочная холангиография** показаны при билиарном остром панкреатите с механической желтухой. При обнаружении холангиолитиаза ЭРХПГ позволяет провести **эндоскопическую папиллотомию**. После стихания приступа острого панкреатита это исследование позволяет обнаружить причину острого панкреатита или появление признаков хронического.

## Дифференциальный диагноз

Повышение уровня ферментов ПЖ происходит при ряде других заболеваний (табл. 31.1), и причина гиперамилаземии

может быть обусловлена не только панкреатитом.

## Общие принципы лечения

При лечении пациентов с острым панкреатитом используют комплекс следующих мер.

- Внутривенное введение растворов электролитов и коллоидов.
- Введение свежезамороженной плазмы или альбумина.
- Голодная диета (полное голодание в течение 2—4 нед). При неосложненном течении прием пищи может быть восстановлен на 3—5-й день, независимо от уровня ферментов ПЖ в крови. Диета должна содержать небольшое количество жира и белка. Если прием пищи невозможен в течение 6—8 дней и более, необходимо переходить на парентеральное питание, которое может продолжаться 8—10 нед.
- Анальгезия. Рекомендуют использование **наркотических анальгетиков**, кроме морфина, который может вызывать спазм сфинктера печечно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди).

**А** Меперидин в/м 50—100 каждые 4 ч

**Таблица 31.1 Основные причины повышения уровня амилазы и липазы**

Заболевание	Амилаза		Липаза крови
	крови	мочи	
Панкреатит	↑	↑	↑
Перфорация язвы	↑	↑	↑
Острый холецистит	↑	↑	↑
Паротит	↑	↑	N
Патология тонкой кишки	↑	↑	↑
Патология яичников/маточных труб	↑	↑	N
Почечная недостаточность	↑	N	↑
Макроамилаземия	↑	N	N

Примечание: ↑ — повышение, N — норма

Дополнительное назначение парацетамола, **нестероидных противовоспалительных средств** (НПВС) позволяет снизить дозу наркотических анальгетиков.

- Аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд для облегчения рвоты, купирования пареза желудочно-кишечного тракта и уменьшения стимуляции ПЖ.

➤ **Сандостатин** (октреотид) — длительно действующий синтетический аналог соматостатина, взаимодействуя с рецепторами последнего в ЖКТ, оказывает сильное угнетающее действие на секрецию ферментов желудка и поджелудочной железы. Стимулированная секреция амилазы, трипсина и химотрипсина снижается при его введении соответственно на 84, 76 и 77% (*Digestion*, 1999; 60 (suppl. 2): 15—22). Мета-анализ клинических исследований показал, что октреотид приводит к значительному снижению смертности у больных с тяжелыми формами острого панкреатита (*Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Mar;12(3): 237—45).

#### ■ Лекарственная терапия:

**В** *Лексипафтант в/м 60—100 мг/сут или*  
*Октреотид п/к 100 мкг 3 р/сут или*  
*Панкреатин внутрь 500 мг перед*  
*каждым приемом пищи или во вре-*  
*мя него*

➤ В ряде исследований показано, что введение 1 инъекции октреотида (Сандостатина) перед эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией приводит к значитель-

ному снижению частоты острого панкреатита (*Gastrointest Endosc.* 1999 May; 49(5): 593-8, *Gastrointest Endosc.* 1998 Mar; 47(3):230—4. и др.) и финансовых расходов на лечение (*Gastroenterol Hepatol.* 2001 Jun-Jul;24(6):292—6).

### РФТ билиарного панкреатита

Эндоскопическая декомпрессия желчных путей. Основными показаниями к хирургическому лечению являются развитие полиорганной недостаточности, несмотря на проведение адекватной консервативной терапии, инфицированный некроз ПЖ.

При билиарном панкреатите проведение холецистэктомии показано обычно после стихания остроты панкреатита.

### РФТ тяжелого (в частности геморрагического) панкреатита

Пациента госпитализируют в отделение интенсивной терапии для мониторинга и коррекции функции дыхания, почек, печени, кислотно-основного состояния. При снижении  $P_{O_2}$  ниже 70 мм рт. ст. необходимо проведение **оксигенотерапии**, а при  $P_{O_2}$  ниже 50 мм рт. ст. — **искусственной вентиляции легких**. Эффективность профилактического использования антибиотиков не установлена. В 70% случаев инфицированный некроз обусловлен грамотрицательной микрофлорой. Желательно определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам (тонко-игольная аспирация некротических масс, микробиологическое исследование крови). Если это невозможно, рекомендуют сочетание **метронидазола** либо **пенициллиновым антибиотиком** (на-

Таблица 31.2 Критерии тяжести острого панкреатита по Рэнсону

Исследуемый показатель	Алкогольный панкреатит	Билиарный панкреатит
При поступлении		
Возраст больного, годы	Более 55	Более 70
Лейкоцитоз	Более 16 000/мм <sup>3</sup>	Более 18 000/мм <sup>3</sup>
Глюкоза сыворотки	Более 11,1 ммоль/л	Более 11,1 ммоль/л
ЛДГ сыворотки	Более 700 МЕ	Более 400 МЕ
АСТ сыворотки	Более 250 МЕ	Более 250 МЕ
В течение первых 48 ч		
Снижение гематокрита	Более 10 % от нормы	Более 10%
Повышение уровня азота сыворотки	Более 5 мг%*	Более 2 мг%*
Уровень кальция	Более 8 мг%**	Более 8 мг%**
P <sub>O<sub>2</sub></sub> артериальной крови	Более 60 мм рт. ст.	—
Дефицит оснований	Более 4 мэкв/л	Более 5 мэкв/л
Расчетная потеря (секвестрация) жидкости	Более 6 л	Более 4 л

\* Коэффициент пересчета в СИ равен 0,357

\*\* коэффициент пересчета в СИ равен 0,25

пример, **уреидопенициллином**) либо с **цефалоспоринами**.

**А** Метронидазол в/в 500—750 мг каждые 8 ч

+

Уреидопенициллин (мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин) в/в 200—300 мг/кг/сут **или**  
 Цефуроксим 4,5 г/сут **или**  
 Цефоперазон в/в 2 г 2 р/сут **или**  
 Цефотаксим в/м 2 г 2 р/сут **или**  
 Цефтриаксон в/м 2 г 2 р/сут

**Перитонеальный лаваж** значительно повышает продолжительность жизни пациентов. При тяжелом **некрозе** или инфицировании ПЖ обязательны выполнение хирургической некрэктомии, установка дренажей для перитонеального лаважа.

## Прогноз

Нередко наблюдается утяжеление состояния пациента в течение первых 2

сут, поэтому его прогноз рекомендуется оценивать дважды: при поступлении и через 48 ч. Наиболее известны **прогностические признаки Рэнсона**, которые включают в себя 11 показателей, каждый из которых оценивают в 1 балл (табл. 31.2). Показатель Рэнсона 0—2 балла соответствует легкому панкреатиту (смертность < 5%), 3—5 баллов — среднетяжелому (смертность 15—20%), 6—11 баллов — тяжелому (смертность 50%). Модификацией критериев Рэнсона является **система Глазго**, включающая оценку тяжести лейкоцитоза, уровень глюкозы, мочевины, кальция, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), АсАТ в сыворотке крови, которые оценивают через 48 ч после начала приступа острого панкреатита. Другой системой динамической оценки тяжести состояния пациента является **Apache II** (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation — шкала оценки тяжести состояния пациентов), в которую входят частота сердечных сокращений, среднее артериальное

давление (АД), частота дыханий, температура тела, гематокрит, содержание лейкоцитов, уровень натрия, калия, креатинина, рН или  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{P}_{\text{O}_2}$ . Смертность также прямо зависит от распространения некроза и инфицирования. Серологическим признаком некроза является выраженное повышение **уровня С-реактивного белка**.

О тяжести острого панкреатита свидетельствует получение темной (сли-

вового цвета) перитонеальной жидкости в любом количестве или более 10 мл жидкости любого цвета. При перитонеальном лаваже с помощью 1 л изотонического раствора натрия хлорида в этом случае обратно аспирируется жидкость соломенного цвета или более темная (критерии тяжести системы Лидса). При наличии одного из этих признаков умирают около 1/3 пациентов.

# Хронический панкреатит

## Указатель описаний ЛС

<b>Антациды:</b>	
Алюминия гидроокись/ магния гидроокись	706
<i>Маалокс</i>	809
<b>Антибактериальные ЛС:</b>	
Метронидазол	831
Уреидопенициллин	
Цефуроским	979
<b>Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:</b>	
Фамотидин	953
<b>Витамины</b>	
<b>Ингибиторы протонной помпы</b>	
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
<i>Омес</i>	868
<i>Ромесек</i>	918
<i>Ультоп</i>	947
Рабепразол	903
<i>Париет</i>	881
<b>Ингибиторы фосфодиэстразы:</b>	
Папаверин	875
<b>М-холиноблокаторы:</b>	
Гиосцина бутилбромид	757
Платифиллин	892
<b>НПВС:</b>	
Метамизол	
Парацетамол (ацетаминофен)	877
<b>Опиоиды</b>	
Трамадол	938
<b>Препараты панкреатических ферментов</b>	
Панкреатин	873
<i>Мезим форте</i>	844
<i>Мезим форте 10000</i>	845
Панкреатин/желчи компоненты/гемипеллюлаза	
<i>Фестал</i>	956
<b>Препараты пищеварительных ферментов:</b>	
Препараты протеолитических ферментов желудка	
<b>Психотропные ЛС</b>	
Амитриптилин	
<b>Средства для коррекции белоксинтезирующей функции печени:</b>	
Альбумин	
<b>Другие ЛС:</b>	
Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы	

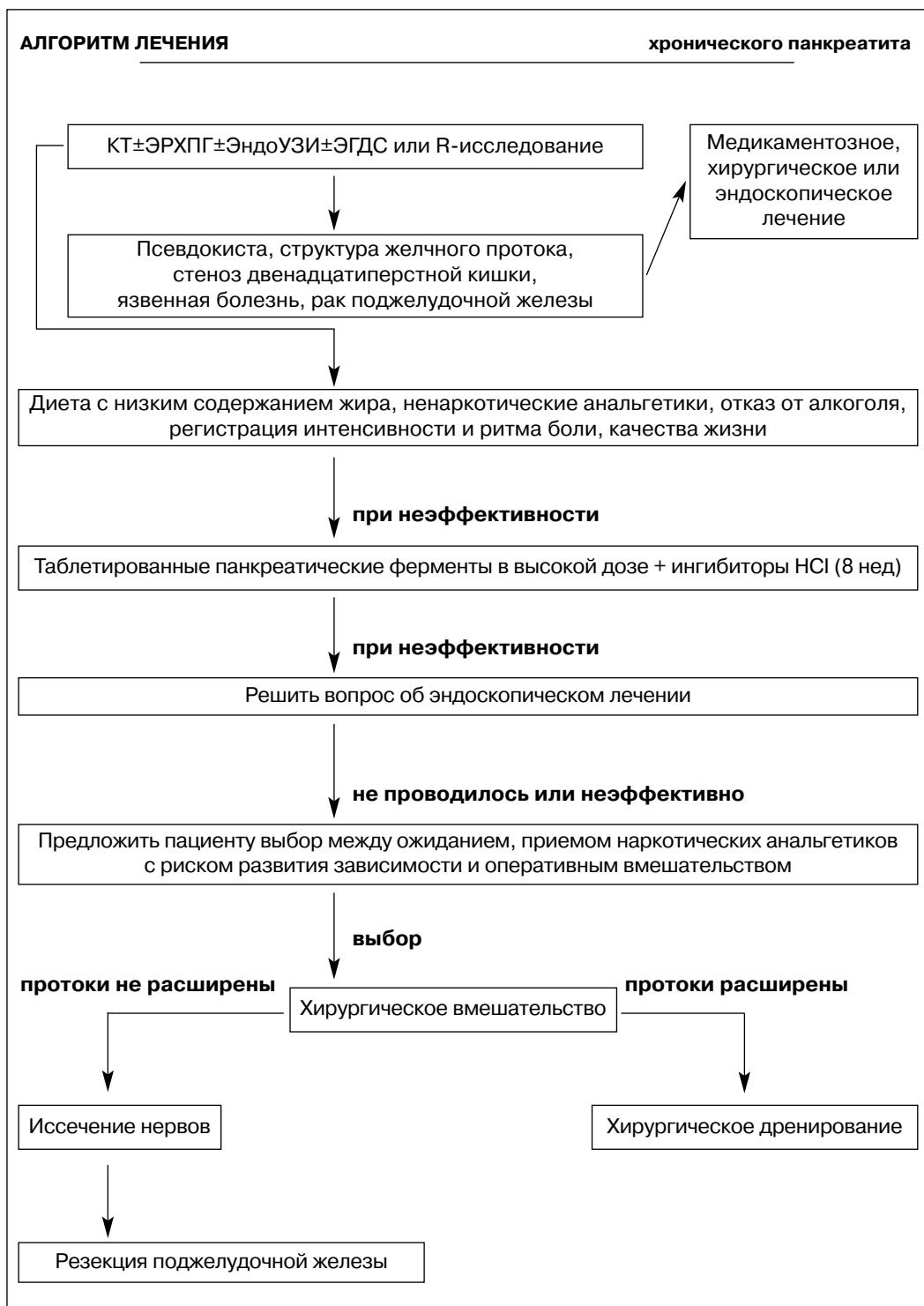
Хроническим считается панкреатит, при котором морфологические изменения поджелудочной железы (ПЖ) сохраняются после прекращения воздействия этиологического фактора. Основными проявлениями хронического панкреатита являются постоянная боль в животе и постоянное снижение функции ПЖ.

## Эпидемиология

Распространенность хронического панкреатита по данным вскрытий составляет от 0,01 до 5,4%, в среднем 0,3—0,4%. Частота выявления хронического панкреатита составляет 3,5—4 на 100 000 населения в год. Заболевание обычно начинается в среднем возрасте (35—50 лет).

## Этиология и патогенез

Наиболее частая причина заболевания — употребление **алкоголя** (до 90% взрослых пациентов); обычно заболевают лица, принимающие в день 150—200 мл чистого алкоголя в среднем в течение 10 лет и более, однако сроки возникновения панкреатита у разных людей могут значительно различаться. Кроме того, возможен **наследственный панкреатит** — заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью 80%. Наследственный панкреатит **связан с мутацией гена, кодирующего синтез трипсина**, что вызывает нарушение механизма защиты от внутриклеточной активации трипсина. Панкреатит возникает у 3% больных с гиперпаратиреоидизмом, при обструкции протока ПЖ (стеноз, конкременты, рак), врожденных аномалиях: кольцевидная ПЖ, раздвоенная ПЖ (pancreas divisum), при дивертикулах двенадцатиперстной кишки. Редко хронический панкреатит возникает вследствие стеноза протока, возникшего при остром, в частности билиарном, панкреатите. Связь развития хронического панкреатита с особенностями диеты, приемом ЛС не доказана.



Одним из основных факторов развития хронического панкреатита является **обструкция протока ПЖ** при конкрементах, воспалительном стенозе или опухолях. При алкогольном панкреатите повреждение ПЖ связано с повышением содержания белка в секрете железы, что приводит к возникновению белковых пробок и обструкции ее мелких протоков. Другим фактором, участвующим в патогенезе алкогольного панкреатита, является изменение тонуса сфинктера печечно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди): его спазм вызывает **внутрипротоковую гипертензию**, а релаксация способствует рефлюксу дуоденального содержимого и внутрипротоковой **активации ферментов ПЖ**.

**Кальцификация ПЖ** возникает как при алкогольном, так и при неалкогольном панкреатите: чаще всего после травматического повреждения, при гиперкальциемии, опухолях, происходящих из островковых клеток. Значительную роль в этом играет белок конкрементов ПЖ, ингибирующий преципитацию перенасыщенного раствора карбоната кальция; количество этого белка в секрете ПЖ детерминировано генетически. Описано несколько фаз кальцификации ПЖ: нарастание, стабильная фаза, которая наступает через несколько лет, и снижение степени кальцификации (наблюдается у 30% пациентов), несмотря на прогрессирующее снижение внешне-секреторной функции органа.

Разрушение экзокринной части ПЖ вызывает прогрессирующее снижение секреции бикарбонатов и ферментов, однако клинические проявления нарушения переваривания пищи развиваются лишь при деструкции более 90% паренхимы органа. В первую очередь развивается **недостаточность липазы**, которая проявляется нарушением всасывания

жиров, жирорастворимых витаминов: А, D, Е и К, что иногда приводит к остеопорозу, нарушениям свертывания крови. При хроническом панкреатите вследствие дефицита протеаз нарушается расщепление связи витамин В<sub>12</sub>—R-белок и снижается секреция кофакторов, определяющих всасывание витамина В<sub>12</sub>, однако клинические симптомы этого наблюдаются редко.

У 10—30% больных хроническим панкреатитом развивается **сахарный диабет**, обычно на поздних стадиях заболевания, однако гораздо чаще наблюдается нарушение толерантности к глюкозе. Для таких больных характерно развитие гипогликемических реакций на инсулин, недостаточное питание или прием алкоголя. Кетоацидоз развивается редко, что связано с одновременным снижением продукции инсулина и глюкагона.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

- Боли в эпигастральной области после приема пищи, иррадиирующие в спину, которые могут продолжаться в течение многих часов или нескольких дней.
- Тошнота, рвота.
- Потеря массы тела (у 30—52% пациентов).
- Желтуха (у 16—33% пациентов). Отек и развитие фиброза ПЖ могут вызывать сдавление желчных протоков и окружающих сосудов. Преходящая желтуха возникает вследствие отека ПЖ при обострениях хронического панкреатита, постоянная — связана с обструкцией общего желчного протока вследствие фиброза головки ПЖ. При более легкой обструкции наблюдается повышение только уровня щелочной фосфатазы.
- Во время приступа хронического панкреатита могут возникать жировые



некрозы, чаще поражается подкожная клетчатка на ногах, что проявляется болезненными узелками, которые можно ошибочно принять за узловатую эритему.

- Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина портальной гипертензии наблюдается редко.
- Формирование **псевдокист** вследствие разрывов протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и последующего скопления секрета. Кисты могут быть бессимптомными или вызывать боли в верхней половине живота, нередко проявляются сдавлением соседних органов.

**Синдром недостаточности внешнесекреторной функции.** При длительном течении заболевания по мере разрушения паренхимы ПЖ интенсивность болевых приступов становится меньше (однако продолжающийся прием алкоголя может вызвать сохранение болей), и при уменьшении объема функционирующей паренхимы до 10% от нормы появляются признаки мальабсорбции — полифекалия, жирный стул, потеря массы тела. У пациентов с алкогольным панкреатитом признаки мальабсорбции возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов.

➤ См. гл. 24 — “Заболевания тонкой кишки”.

## Осложнения

Наиболее часто встречаются холестаз, инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, септические состояния). Возможны подпеченочная форма портальной гипертензии, эрозивный эзофагит, синдром

Маллори—Вейсса, гастродуоденальные язвы (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническая непроходимость двенадцатиперстной кишки, рак ПЖ и абдоминальный ишемический синдром.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании характерного болевого синдрома, признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь. В отличие от острого панкреатита, при хроническом редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макроамилаземии (при которой амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, и в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или внепанкреатические источники гиперамилаземии.

В 30—40% случаев **обзорная рентгенография** выявляет кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза хронического панкреатита. **Ультразвуковое исследование (УЗИ)** позволяет оценить размеры органа, расширение и неровность контура протоков, псевдокисты. С помощью **эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)** можно выявить большую часть пациентов с хроническим панкреатитом. ЭРХПГ дает возможность обнаружить изменения прото-

ка ПЖ и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — “цепь озер”). **Компьютерную томографию (КТ) и ангиографию** обычно проводят для подготовки к предстоящему хирургическому вмешательству. Зоны некроза ПЖ можно обнаружить с помощью использования контрастирования при КТ (отсутствие накопления контрастного вещества), а также с помощью новой методики — **сцинтиграфии ПЖ с введением взвеси меченых гранулоцитов** (накопление радиоактивного вещества в очаге некроза).

### Методы визуализации в диагностике хронического панкреатита

- Рентгенография области ПЖ.
- Трансабдоминальное УЗИ (расширение протоков, псевдокисты, кальцификация, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вены, асцит).
- Эндоскопическое УЗИ.
- ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты).
- Компьютерная томография (с внутривенным контрастированием).
- Сцинтиграфия с введением гранулоцитов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{111}\text{In}$ .

Основным методом оценки внешнесекреторной функции ПЖ является **копрологическое исследование**. При выраженной недостаточности функции ПЖ каловые массы приобретают серый оттенок, зловонный запах и жирный вид. Увеличивается общее количество каловых масс (в норме 50—225 г/сут). Повышенное содержание нейтрального жира в кале — стеаторея — является показателем выраженной недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ. Исследование должно проводиться на фоне приема достаточного количества жира пациентом (100 г/сут в течение 2—3 дней до анализа), наиболее характерно

обнаружение крупных капель (диаметром более 8 мкм). О наличии креатореи свидетельствует обнаружение 10 мышечных волокон в поле зрения и более при исследовании на фоне употребления пациентом мясной пищи (около 200 г мяса в день). Количественное определение жира в кале по Ван-де-Крамеру является достаточно точным методом оценки недостаточности внешнесекреторной функции, однако трудоемкость данного метода препятствует его клиническому применению.

**Функциональные тесты** можно разделить на три группы:

- прямые тесты секреции ПЖ. Проводят сбор и исследование сока ПЖ или дуоденального содержимого после стимуляции секреции ПЖ экзогенными гормонами или гормоноподобными пептидами (**секретин-холецистокининовый тест**);
- непрямые тесты. Дуоденальное содержимое исследуют после пищевой стимуляции (тест Лунда);
- пероральные тесты. Проводят без канюлирования протока ПЖ или введения зонда (тест с N-бензоил-L-тирозил-парааминобензойной кислотой — БТ-ПАБК; флюоресцеиндилауратный или панкреатолауриловый тест; дыхательные тесты с субстратом, меченым радиоизотопами).

**Секретин-панкреозиминный тест** является “золотым стандартом” диагностики нарушений внешнесекреторной функции ПЖ. Секрет аспирируют в базальных условиях, после введения секретина (который через активацию аденилатциклазы, усиление синтеза циклического аденозинмонофосфата и активацию протеинкиназы А приводит к секреции сока ПЖ, богатого бикарбонатами), затем — после введения панкреозимина (который приводит к повышению внут-

риклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, инозитолтрифосфата и кальция, что вызывает усиление секреции ферментов). В полученном секрете определяют концентрацию бикарбонатов и ферментов — амилазы, трипсина, химотрипсина и липазы. Наибольшее значение имеют такие показатели, как максимальная концентрация бикарбонатов, дебит сока ПЖ (дуоденального содержимого), максимальная концентрация и дебит ферментов. При хроническом панкреатите обычно обнаруживают снижение концентрации бикарбонатов (менее 90 мэкв/л) и ферментов при нормальном объеме аспирата (более 2 мл на 1 кг массы тела). Уменьшение объема секреции ПЖ при нормальной концентрации бикарбонатов и ферментов позволяет сделать предположение о раке ПЖ.

При проведении теста Лунда секрецию стимулируют с помощью жидкой пищевой смеси, содержащей 6% жира, 5% белка и 15% углеводов. Этот метод технически более прост в проведении, однако не позволяет оценить секрецию бикарбонатов, а, кроме того, его результаты зависят от состояния тонкой кишки как места выработки эндогенных стимуляторов. Тест Лунда имеет меньшую чувствительность и специфичность по сравнению с секретин-панкреозиминным тестом, особенно при недостаточности функции ПЖ легкой степени.

Бентиромид-тест проводят следующим образом: больной получает 1 г синтетического дипептида N-бензоил-L-тирозил-ПАБК (БТ-ПАБК) вместе с пробным завтраком, который служит стимулятором секреции ПЖ. Химотрипсин расщепляет молекулу этого вещества с освобождением ПАБК, которая затем всасывается в тонкой кишке, подвергается конъюгации в печени и выводится с мочой. Затем определяют содержание ПАБК в моче, собранной за 6 ч. Для того чтобы устранить влияние измене-

ний функции тонкой кишки, печени и почек на результаты теста, вместе с субстратом пациенту дают меченый изотоп ПАБК, например  $^{14}\text{C}$ -ПАБК. Затем сравнивают соотношение ПАБК и  $^{14}\text{C}$ -ПАБК в моче.

Большей чувствительностью обладает двойной тест Шиллинга, при котором в качестве субстрата применяется комплекс  $^{58}\text{Co}$  витамин  $\text{B}_{12}$ —R-белок, а в качестве контрольного вещества —  $^{57}\text{Co}$  витамин  $\text{B}_{12}$ —внутренний фактор Кастла. После того как пациент принимает внутрь смесь этих веществ, в суточной моче оценивают содержание  $^{58}\text{Co}$  и  $^{57}\text{Co}$ . При недостатке протеаз нарушается расщепление связи витамин  $\text{B}_{12}$ —R-белок, потому соотношение  $^{58}\text{Co}$  и  $^{57}\text{Co}$  становится низким.

В последние годы все большее применение находит метод определения ферментов ПЖ (трипсин, химотрипсин, эластаза, липаза) в кале, прежде всего благодаря своей неинвазивности. Наибольшие преимущества имеет определение **эластазы в кале иммуноферментным методом**: эластаза почти не разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт, данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Чувствительность и специфичность эластазного теста у больных с недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ тяжелой и средней степени приближаются к таковым секретинпанкреозиминного теста. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

## Дифференциальный диагноз

В отличие от острого панкреатита, при хроническом редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче. Стойко повышенный уровень амилазы в

**Таблица 31.3 Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии (по W. B. Salt II, S. Schtnkor, 1976)**

Почечная недостаточность
Болезни слюнных желез:
эпидемический паротит
конкремент
радиационный сиаладенит
Осложнения челюстно-лицевой хирургии
“Опухолевая” гиперамилаземия
рак легкого
рак пищевода
рак яичников
Макроамилаземия
Ожоги
Диабетический кетоацидоз
Беременность
Трансплантация почки
Травма головного мозга
Медикаментозное лечение:
морфин
Болезни органов брюшной полости
болезни желчных путей (холецистит, холедохолитиаз)
осложнения язвенной болезни — перфорация или пенетрация язв
непроходимость или инфаркт кишечника
внематочная беременность
перитонит
аневризма аорты
послеоперационная гиперамилаземия

крови позволяет сделать предположение о **макроамилаземии** (при которой амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, и в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или внепанкреатические источники **гиперамилаземии** (табл. 31.3).

### Общие принципы лечения

- Отказ от употребления алкоголя.
- Соблюдение диеты с низким содержанием жира (до 50—75 г/сут) и частым приемом небольших количеств пищи.

### Купирование боли

Часто **спазмолитики** и **ненаркотические анальгетики** оказываются неэффективными.

**А** Папаверина гидрохлорид в/в или в/м 2 мл 2% р-ра 2—4 р/сут **или** Метамизол в/м 2 мл 50% р-ра 3—4 р/сут **или** Парацетамол внутрь 500 мг 3—4 р/сут

В этом случае встает вопрос о назначении **наркотических анальгетиков**, вплоть до морфина.

**A** Трамадол внутрь 800 мг/сут

Назначают диету с ограничением жира и белка, прием **антацидных ЛС** (для уменьшения стимуляции ПЖ).

**B** Гидроокись алюминия и гидроокись магния внутрь 15,0 мл за 30 мин до и через 1 ч после еды

Боль можно облегчить приемом больших доз ферментов ПЖ. Попадание ферментов ПЖ (прежде всего трипсина) в двенадцатиперстную кишку по механизму отрицательной обратной связи вызывает уменьшение секреции ПЖ, снижение давления внутри протоков, что ведет к стиханию боли.

Для уменьшения боли применяют также **холиноблокаторы**.

**B** Гиосцина гидробромид в/м 20 мг 1–2 р/сут **или** Платифиллин в/в **или** в/м 4 мг 1–2 р/сут

С целью уменьшения боли в ряде случаев назначают **антидепрессанты**.

**A** Амитриптилин внутрь 75–150 мг/сут

➤ Боль при хроническом панкреатите может быть обусловлена повышением давления в протоках поджелудочной железы. Влияние на боль мощного ингибитора панкреатической секреции октреотида (**Сандостатина**) было изучено в нескольких клинических исследованиях. Показано, что по сравнению с плацебо октреотид значительно снижает боль и потребность в анальгетиках. Есть данные,

что препарат может уменьшать частоту самого распространенного осложнения хронического панкреатита — образование псевдокист ПЖ (Gut. 1994; 35 (3 Suppl):S15—9).

Если боль не купируется консервативным лечением, то при расширении протока ПЖ более 8 мм, у 70–80% пациентов облегчение может принести **латеральная панкреатоеюностомия**. Если проток ПЖ не расширен, показана дистальная **панкреатэктомия** (при преимущественном поражении хвоста ПЖ) или операция Уиппла (при поражении в основном головки ПЖ). Альтернативой операции является чрескожная денервация солнечного сплетения введением алкоголя, однако эффект этой процедуры сохраняется лишь несколько месяцев. Весьма перспективным является эндоскопическое лечение под контролем эндоскопического УЗИ (дренирование псевдокист, невролиз солнечного сплетения).

### Ферментная заместительная терапия

Для купирования недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ используют **препараты экстрактов ПЖ**. Показаниями к этому являются потеря массы тела, стеаторея, метеоризм. Выбор препарата для лечения панкреатита должен быть основан на следующих показателях:

- высокое содержание липазы в препарате — до 30 000 ед на 1 прием пищи (поскольку при недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ переваривание жиров нарушается в первую очередь);
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком (основные составляющие ферментных препаратов — липаза и трипсин — быстро теряют ак-

тивность в кислой среде: липаза при pH менее 4, трипсин — при pH менее 3, до попадания препарата в двенадцатиперстную кишку может разрушаться почти 92% липазы);

- маленький размер гранул или микротаблеток, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация препарата из желудка происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм);
- отсутствие желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, что обычно нежелательно при обострении панкреатита; кроме того, высокое содержание желчных кислот в кишечнике, которое создается при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею).

Оптимальным является использование этих ЛС в виде капсул, содержащих микрогранулы или микротаблетки панкреатина, покрытые энтеросолюбивой оболочкой.

**А** Пankреатин внутрь 20 000—80 000 ед 4—6 р/сут в начале каждого приема пищи

Эффективность ферментной терапии может быть повышена назначением **невысасывающихся антацидов** или **антисекреторных препаратов** (блокаторы  $H_2$ -рецепторов, ИПП).

**А** Гидроокись алюминия и гидроокись магния внутрь 15,0 мл за 30 мин до и через 1 ч после еды **или**  
 Фамотидин внутрь 20 мг 2 р/сут **или**  
 Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут

При клинически выраженной недостаточности внешнесекреторной функции

ПЖ обычно не удается полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов. Критериями адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов являются увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение вздутия живота.

### Коррекция витаминной недостаточности

При тяжелой стеаторее дополнительно назначают жирорастворимые витамины (А, D, Е, К), а также группы В.

### Лечение нарушений внутрисекреторной функции ПЖ

При хроническом панкреатите лечение нарушений внешнесекреторной функции ПЖ аналогично лечению сахарного диабета другого происхождения, однако, учитывая склонность к гипогликемии и энергетическую недостаточность у этих больных, ограничение поступления углеводов с пищей нежелательно. Следует соблюдать осторожность при назначении инсулина, поскольку сопутствующее поражение печени и продолжающееся употребление алкоголя повышают риск развития гипогликемии.

### Плазмозамещающая и дезинтоксикационная терапия

**А** Полиглюкин в/в 400 мл/сут **или**  
 Гемодез в/в 300 мл/сут **или**  
 Альбумина р-р в/в 10% 100 мл/сут **или**  
 Глюкозы р-р в/в 5—10% 500 мл/сут

### Ошибки и необоснованные назначения

До настоящего времени широко распространено использование **ингибиторов**

**протеаз** для лечения хронического панкреатита на различных стадиях. Тем не менее в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях показана неэффективность этих ЛС.

## Прогноз

При хроническом панкреатите, в отличие от острого отсутствуют какие-либо общепринятые прогностические критерии. Прогноз для жизни больного при хроническом панкреатите определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция (и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

## Литература

1. Lankisch P.G., Buchler M., Mossner J., Muller-Lissner S. *A primer of pancreatitis* Springer-Verlag; 1997.
2. DiMagno E.P. *Patterns of human exocrine pancreatic secretion and fate of human pancreatic enzymes during aboral transit*. In: Lankisch P.G., editor. *Pancreatic enzymes in health and disease*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 1991; p. 1—10.
3. DiMagno E.P. *Future aspects of enzyme replacement therapy*. In: Lankisch P.G., editor. *Pancreatic enzymes in health and disease*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 1991; p. 209—14.
4. Lendrum R. *Chronic pancreatitis*. In: Misiewicz J.J., Pounder R.E., Venables C.W., editors. *Diseases of the gut and pancreas*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna: Blackwell scientific publication. 1994; 1: 441—53.
5. McMahon M.J. *Acute pancreatitis*. In: Misiewicz J.J., Pounder R.E., Venables C.W., editors. *Diseases of the gut and pancreas*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna: Blackwell scientific publication. 1994; 1: 427—40.
6. Roberts I.M. *Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency*. *Pancreas*. 1989; 4: 496—503.
7. American Gastroenterological Association *Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis*. *Gastroenterology*. 1998; 115: 763—4.
8. AGA Technical Review: *Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis*. *Gastroenterology*. 1998; 115: 765—76.
9. Banks P.A. *Acute and chronic pancreatitis*. In: M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 6th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders company A division of Harcourt Brace & Company, 1998.

# Муковисцидоз

## Указатель описаний ЛС

<b>Антибактериальные ЛС:</b>	
Азлоциллин	705
Азтреонам	
Амикацин	
Амоксициллин	718
Амоксициллин/клавуланат	720
Гентамицин	
Диклоксациллин	
Имипинем	
Мезлоциллин	
Оксациллин	
Пиперациллин	890
Тетрациклин	935
Тобрамицин	
Триметоприм/сульфаметоксазол	
Хлорамфеникол	967
Цефазолин	
Цефаклор	
Цефалексин	
Цефтазидим	
Цефтриаксон	977
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001
Эритромицин	1006
<b>Пищеварительные ферменты:</b>	
Мезим форте	844
Мезим форте 10000	845
Фестал	956
<b>Антацидные ЛС:</b>	
Алюминия гидроокись/ магния гидроокись	706
Маалокс	809
<b>ИПП:</b>	
Лансопразол	801
Ланзап	800
Омепразол	869
Гастрозол	754
Омез	868
Ромесек	918
Ультоп	947
Пантопразол*	
Рабепразол	903
Парият	881
Эзомепразол	1002
Нексиум	860
<b>Производные деоксихолевой кислоты:</b>	
Урсodeоксихолевая кислота	948
Урсофальк	951
<b>Муколитические ЛС:</b>	
N-ацетилцистеин	
<b>Слабительные ЛС:</b>	
Докузат натрия	
<b>Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:</b>	
Ранитидин	904
Фамотидин	953

**Муковисцидоз** — наследственное заболевание экзокринных желез, вызывающее поражение преимущественно пищеварительной и дыхательной систем, что обычно проявляется в виде хронической обструктивной болезни легких, недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) и патологически повышенной концентрации электролитов в поте.

## Эпидемиология

Муковисцидоз — наиболее распространенное наследственное заболевание, встречающееся у представителей европеоидной расы, которое вызывает сокращение продолжительности жизни. В США муковисцидоз регистрируется в одном случае на 3300 новорожденных европеоидной расы, в одном случае на 15 300 новорожденных негроидной расы и у одного из 32 000 новорожденных американцев азиатского происхождения.

## Этиология и патогенез

Муковисцидоз передается по **аутосомно-рецессивному типу**. Ген, отвечающий за возникновение муковисцидоза, локализуется на длинном плече хромосомы 7q и состоит из 250 000 пар оснований. Этот ген кодирует белок, отвечающий за трансмембранный перенос ионов (CFTR — cystic fibrosis transmembrane regulator). В настоящее время функция этого трансмембранного переносчика полностью неясна, однако известно, что он является частью цАМФ-зависимого хлорного канала, который осуществляет транспорт Cl<sup>-</sup> и Na<sup>+</sup> через мембраны эпителиальных клеток. Носителями мутаций гена CFTR являются около 3% взрослого европеоидного населения, однако у гетерозигот наблюдаются лишь легкие изменения трансэпителиального транспорта без каких-либо клинических проявлений.

При муковисцидозе с различной частотой и степенью тяжести поражаются железы трех типов. Же-



лезы первого типа obtурируются вязким или плотным эозинофильным веществом; к ним относятся ПЖ, железы кишечника, внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочных слюнных желез. В железах второго типа возникают гистологические изменения и они образуют большее количество секрета (трахеобронхиальные и дуоденальные, или бруннеровы, железы). Железы третьего типа имеют нормальное гистологическое строение, однако секретируют избыточное количество  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  (потовые, околоушные и мелкие слюнные железы).

В момент рождения легкие у больных имеют нормальное гистологическое строение. Поражение развивается позже, что связано с формированием диффузной обструкции мелких дыхательных путей патологически вязкой слизью. Обструкция и последующее инфицирование приводят к появлению слизистогнойных пробок и началу бронхолита. Изменения бронхов доминируют над изменениями паренхимы, в связи с чем эмфизема обычно выражена слабо.

Независимо от тяжести гастроэнтерологической симптоматики наблюдается дилатация бруннеровых желез, уплотнение эпителиальной выстилки, появление в их просвете вязкого секрета. Архитектоника ворсинок и микроворсинок остается нормальной. В клетках слизистой оболочки наблюдается снижение активности некоторых гидролаз, расщепляющих белки, снижается захват фенилаланина, циклолейцина, глицина. В то же время муковисцидоз не вызывает лактазной недостаточности, как считалось ранее. При биопсии прямой кишки обнаруживают расширенные крипты, закупоренные слизью, которая иногда может иметь слоистую структуру.

В 10—20% случаев первым проявлением муковисцидоза является **мекониевая непроходимость кишечника (меконие-**

**вый илеус)**. Для мекония при муковисцидозе характерны резкое снижение содержания воды и наличие нерасщепленных сывороточных белков, дисахаридов и лизосомальных ферментов. Одним из факторов развития мекониевого илеуса является недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, возникающая внутриутробно. Кроме того, тяжесть непроходимости прямо зависит от степени поражения кишечных желез. При несложной непроходимости развивается obtурация дистальной части подвздошной кишки сгустками мекония, проксимальнее места обструкции наблюдается дилатация кишки, которая заполняется меконием клейкой консистенции. В более старшем возрасте развитие **непроходимости кишечника** может быть связано с obtурацией его непереваренной пищей (особенно при неадекватной заместительной терапии, недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ), нарушением двигательной функции, дилатацией, каловым стазом и обезвоживанием. Это состояние **называют синдром дистальной непроходимости кишечника**; оно наблюдается у 3—10% всех пациентов с муковисцидозом.

Повышенный риск поражения печени при муковисцидозе связан с недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ, недостаточностью статуса питания (трофологической недостаточностью), мекониевым илеусом, а также с определенными антигенами системы HLA.

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, рвота, избыток кишечной слизи, нарушение секреции желчных кислот, а также сахарный диабет могут вызвать тяжелые **нарушения статуса питания (трофологические нарушения)**. Некоторую роль при этом могут играть и психосоматические факторы: депрессия, анорексия, нарушение обоняния (изменения запаха пищи). Повышается также

расход энергии из-за хронических инфекций, лихорадки, усиленной работы дыхательных мышц, приема бронхолитаторов.

Поражение печени у пациентов с мальабсорбцией может быть связано также с дефицитом эссенциальных жирных кислот. Потеря желчных кислот с калом у больных, не получающих ферментную заместительную терапию, очень высока и находится на таком же уровне, как и у больных после резекции подвздошной кишки, что может вызывать образование конкрементов в желчном пузыре.

У мужчин могут возникать тяжелые изменения в производных протока первичной почки (вольфов проток): в придатке яичка (эпидидимисе), семявыносящем протоке и семенных пузырьках. Различные нарушения происходят также в процессе опущения яичка. У 98% взрослых мужчин, больных муковисцидозом, наблюдается **бесплодие** — обычно вследствие нарушения формирования семявыносящего протока. У женщин **снижается фертильность** из-за повышенной вязкости секрета в шейке матки, а в случае наступления беременности повышается риск развития осложнений.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления муковисцидоза значительно варьируют как по локализации поражения (см. табл. 31.4), так и его тяжести: от тяжелой недостаточности статуса питания и задержки развития до отсутствия явных признаков какого-либо заболевания. У более чем 90% больных в раннем детстве отмечаются **хронические или рецидивирующие симптомы поражения верхних либо нижних дыхательных путей**. У 15—20% пациентов в момент установления диагноза в клинической

картине доминируют нарушения функции легких. **Гастроэнтерологические проявления** связаны преимущественно с нарушениями переваривания и всасывания пищи вследствие **недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ**. Начальные признаки поражения ПЖ обычно минимальны, однако со временем они прогрессируют. Тяжесть нарушений функции ПЖ зависит от генотипа пациента: недостаточность ПЖ наблюдается у 99% больных с гомозиготной мутацией аллели  $\Delta F508$  и лишь у 36% с другими мутациями. У маленьких детей нередко наблюдаются **гипопротеинемические отеки, диарея и задержка прибавки массы тела**. Возможно появление **геморрагического синдрома** вплоть до развития тяжелых внутричерепных кровоизлияний вследствие **дефицита витамина К**. Тяжесть стеатореи определяет степень **недостаточности витаминов Е, А и D**. У больных может развиваться нарушение транспорта цинка, при этом его уровень в сыворотке крови не связан с содержанием в тканях, а также с проводимой заместительной терапией. У пожилых лиц могут возникать рецидивирующие боли в спине, **остеопения**. В данном случае деминерализация костей связана не столько с **дефицитом витамина D**, сколько с общей недостаточностью статуса питания. Клинические проявления **дефицита витамина Е** возникают редко, однако некоторые нервно-мышечные изменения могут быть необратимы при несвоевременном начале терапии.

У нелеченых больных к возрасту 3 лет в 1—2% случаев возникает выпадение прямой кишки, что связано с большим объемом каловых масс, частым стулом, недостаточностью статуса питания, повышением внутрибрюшного давления вследствие кашля. **Инвагинация кишечника** может возникать в том случае, если к стенке кишки (обычно подвздошной или толстой) прилипает конгломерат каловых масс, ко-

**Таблица 31.4 Клинические проявления муковисцидоза**

Область поражения	Проявления
Верхние дыхательные пути	Синусит Полипоз носа (гипертрофия слизистой оболочки)
Нижние дыхательные пути	Ателектаз Эмфизема <b>Инфекции:</b> ■ бронхит; ■ очаговая пневмония, бронхоэктазы, абсцесс легкого; ■ дыхательная недостаточность, правожелудочковая недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Язвенная болезнь Мекониевый илеус Заворот кишок Перитонит Атрезия подвздошной кишки <b>Синдром дистальной непроходимости кишечника:</b> ■ обструкция каловыми массами; ■ инвагинация Выпадение прямой кишки
Поджелудочная железа	Стеаторея и азоторея Витаминная недостаточность Дистрофия на фоне недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы Сахарный диабет Кальцификация
Печень и желчные пути	Очаговый билиарный цирроз <b>Цирроз:</b> ■ портальная гипертензия; ■ варикозное расширение вен пищевода; ■ гиперспленизм Желчные камни Атрофия желчного пузыря
Репродуктивная система	Женщины: снижение фертильности в результате высокой вязкости слизи в половых путях Мужчины: отсутствие семявыносящего протока, придатка яичка и семенных пузырьков
Костно-суставная система	Замедление созревания костей Деминерализация Гипертрофическая остеоартропатия
Глаза	Кровоизлияния в сетчатку Венозное полнокровие

Прочее	Дефицит $\text{Na}^+$ и $\text{Cl}^-$ вследствие избыточной потери через кожу
	Тепловой удар
	Гипертрофия апокринных желез

торый действует как поворотная точка.

Нечасто муковисцидоз может дебютировать симптоматикой **цирроза печени** и **гиперспленизмом** при минимальных изменениях легких. Потеря воды и электролитов с потом может вызвать гиповолемию и шок.

Предположение о поражении тонкой кишки можно сделать прежде всего в том случае, если после проведения адекватной заместительной терапии недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента сохраняются симптомы мальабсорбции.

**Мекониевый илеус** проявляется в течение первых 48 ч после рождения симптомами непроходимости кишечника в отсутствие признаков какого-либо другого заболевания. Нередко у матери во время беременности обнаруживают многоводие. При неосложненной непроходимости меконий не отходит, возникает прогрессирующее растяжение живота, иногда рвота. При осмотре и пальпации преимущественно в правом нижнем квадранте определяются расширенные, плотные, резиноподобной консистенции петли кишечника. При ректальном исследовании удается получить лишь небольшое количество слизи или липкого мекония.

Синдром дистальной непроходимости кишечника может проявляться схваткообразной абдоминальной болью, связанной с запором или обтурацией кишки каловыми массами; пальпируемым образованием в области слепой кишки, которое может разрешаться спонтанно, или полной обструкцией кишечника плотным, замазкообразным калом на уровне терминальной части подвздошной кишки либо правых отделов толстой кишки.

При муковисцидозе существует много вариантов поражения печени, однако можно выделить три основные формы: холестааз новорожденных с мекониевым илеусом или без него, жировая дистрофия печени и цирроз с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью. Формирование варикозно-расширенных вен пищевода и асцита может опережать развитие печеночно-клеточной недостаточности на многие годы. Нередко наблюдается бессимптомное повышение уровня трансаминаз или изменение данных инструментальных исследований.

При развитии **сладж-синдрома**, образовании конкрементов, инфицировании желчных путей у больных появляются характерные острые или рецидивирующие боли в правом верхнем квадранте живота, а при обтурации желчных протоков камнем — также кожный зуд и желтуха.

## Осложнения

Поражение ПЖ могут усугубить эпизоды **острого панкреатита** (у пациентов с частично сохраненной функцией органа).

Примерно в 50% случаев мекониевый илеус осложняется развитием заворота кишок и/или **мекониевого перитонита**. Последний может проявляться бессимптомными кальцинатами брюшной полости, мекониевыми псевдокистами, генерализованным слипчивым мекониевым перитонитом или мекониевым асцитом.

У больных с третьего десятилетия жизни значительно повышается риск развития злокачественных опухолей всех отделов желудочно-кишечного тракта.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основным методом подтверждения диагноза является количественный **потовый тест** после ионофореза с пилокарпином. Диагностически значимой считается концентрация  $\text{Cl}^-$  более 60 мэкв/л. Ложноотрицательные результаты могут наблюдаться у пациентов с отеками и гипопроотеинемией. Вследствие повышения реабсорбции  $\text{Na}^+$  при муковисцидозе наблюдается повышение трансэпителиальной разности потенциалов слизистой оболочки носа. Эту особенность можно использовать для диагностики заболевания у пациентов с нормальной или пограничной концентрацией  $\text{Cl}^-$  в поте.

Для диагностики муковисцидоза (особенно пренатальной), а также выявления носителей можно использовать **определение мутаций**.

При **рентгенологическом исследовании грудной клетки** отмечают повышенные воздушности, утолщение стенок бронхов. В случае прогрессирования заболевания появляются воспалительная инфильтрация, участки ателектазов (могут охватывать сегменты и даже доли легкого), увеличение прикорневых лимфатических узлов, впоследствии обнаруживают бронхоэктазы, кисты, признаки легочной гипертензии и легочного сердца. Для муковисцидоза характерны пальцевидные тени (иногда с ответвлениями), которые дают скопления вязкой слизи в расширенном бронхиальном дереве.

У новорожденных нередко повышается уровень **трипсина** в сыворотке крови (определение с помощью ИФА), что в сочетании с результатами потового теста или определением мутаций можно использовать для подтверждения диагноза. Структурные изменения **ПЖ** можно диагностировать с помощью КТ и МРТ.

Эти изменения включают в себя полное замещение железистой ткани жировой; атрофию ПЖ с частичным замещением жиром или диффузную атрофию без признаков жирового перерождения. Содержимое двенадцатиперстной кишки характеризуется небольшим объемом, вязкой консистенцией, низким содержанием ферментов и бикарбонатов. Объем секрета ПЖ и активность в нем ферментов не увеличиваются после стимуляции секретинном и холецистокинином. Снижение функции ПЖ можно выявить с помощью различных функциональных тестов, однако наибольшее распространение в клинической практике находит определение **панкреатической эластазы-1 в кале (ИФА)**.

➤ См. ст. "Панкреатит".

Дефицит жирорастворимых витаминов диагностируют по снижению содержания витамина А и белка, связывающего ретинол, а также витамина Е и отношения витамин Е/общие липиды в сыворотке крови.

Примерно у 80% пациентов с муковисцидозом наблюдаются утолщение и расширение складок **тонкой кишки**, дефекты наполнения узлового вида, смазанность рисунка и дилатация просвета кишки. D-ксилозный тест дает нормальные результаты. Пневматоз толстой кишки связан с нарушением отхождения каловых масс.

При синдроме дистальной обструкции кишечника **обзорная рентгенография брюшной полости** позволяет выявить заполнение дистальной части тонкой кишки и проксимальной части толстой кишки пенистыми каловыми массами.

Всем пациентам с подозрением на целиакию (глютеновую энтеропатию) необходимо проводить потовый тест, поскольку у некоторых больных муковисцидозом наблюдается временный положительный эффект от диетотерапии.

У всех детей с **мекониевым илеусом** необходимо проводить потовый тест, который обычно положителен в 30% случаев мекониевого перитонита. При рентгенологическом исследовании можно обнаружить неравномерно растянутые петли кишечника в отсутствие или при небольшом количестве уровней жидкости. В дистальной части тонкой кишки можно увидеть мелкие пузырьки газа, которые находятся в вязком меконии. Место обструкции тонкой кишки можно визуализировать с помощью ирригоскопии.

Для диагностики поражения **печени** используют традиционные методики: УЗИ, КТ, МРТ, рентгенологическое исследование пищевода и пр. Функциональные печеночные тесты обычно дают нормальные результаты даже при клинически выраженном циррозе; может наблюдаться умеренное повышение уровня трансаминаз, который волнообразно колеблется. При прогрессировании заболевания возникает гипоальбуминемия. Часто при муковисцидозе выявляется повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), однако данный феномен может наблюдаться и у совершенно здоровых детей за счет костной фракции фермента. Наиболее чувствительным показателем, вероятно, является повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови натощак. Оценку функции печени, желчного пузыря можно провести с помощью IDA-сцинтиграфии.

При **пероральной холецистографии** часто обнаруживают нефункционирующий желчный пузырь, который неполностью заполняется контрастным веществом даже при **внутривенной холангиографии**. Тяжелые изменения протоков (стенозы, конкременты) при наличии клинической картины холангита подтверждают с помощью ЭРХПГ. При ЭРХПГ можно также обнаружить кис-

тозные расширения и конкременты во внутрипеченочных желчных протоках.

Изменения половых органов, которые возникают у мужчин, уникальны; такие нарушения не наблюдаются ни при каком другом наследственном заболевании. Поскольку эти нарушения проявляются вскоре после рождения, они могут служить диагностическим критерием муковисцидоза в сомнительных случаях.

## Дифференциальный диагноз

Поскольку диагностика муковисцидоза базируется прежде всего на результатах потового теста, это заболевание необходимо дифференцировать от других состояний, при которых повышается концентрация электролитов **пота**.

**Состояния, при которых происходит повышение концентрации электролитов в поте:**

- Муковисцидоз.
- Эктодермальная дисплазия.
- Болезнь накопления гликогена, тип 1.
- Надпочечниковая недостаточность.
- Семейный гипопаратиреоидизм.
- Фукозидоз.
- Несахарный диабет, устойчивый к пиперидину.
- Мукополисахаридоз.
- Синдром Мориака.
- Синдром семейного холестаза.
- Острые дыхательные расстройства (круп, эпиглоттит, вирусная пневмония).
- Хронические дыхательные расстройства (бронхолегочная дисплазия, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина).

Выпадение прямой кишки, возникшее в раннем детстве, характерно для муковисцидоза, однако это состояние может также наблюдаться при целиакии, инфекционном энтерите, квашиоркоре, тяжелом функциональном хроническом запоре.

Каловый конгломерат при синдроме дистальной обструкции кишечника при проведении ирригоскопии необходимо дифференцировать от опухоли слепой кишки и абсцесса червеобразного отростка.

## Общие принципы лечения

Прогрессирование поражения легких можно замедлить с помощью **ибупрофена** в дозе, достаточной для поддержания концентрации препарата в плазме на уровне 50—100 мкг/мл на протяжении нескольких лет. Лечение бронхолегочной инфекции должно проводиться **антибактериальными препаратами** в зависимости от результатов бактериологического исследования.

**А** Амоксициллин внутрь 40 мг/кг/сут (3 р/сут), доза для взрослых — 250—500 3 р/сут **или** Цефаклор 40 мг/кг/сут (3 р/сут), доза для взрослых — 250—500 мг 3 р/сут **или** Гентамицин 80—240 мг/ингаляция 2—4 р/сут **или** Тобрамицин 80—240 мг/ингаляция 2—4 р/сут

Пенициллиназо-устойчивые пенициллины (**кловксациллин**, **диклоксациллин**), цефалоспорины (**цефалексин**) назначают для лечения стафилококковых инфекций.

**А** Диклоксациллин внутрь 50—100 мг/кг/сут (3 р/сут), доза для взрослых — 250—500 мг 3 р/сут **или** Цефалексин внутрь 50—100 мг/кг/сут (3 р/сут), доза для взрослых — 250—500 мг 3 р/сут

При выделении смешанной микрофлоры в качестве монотерапии или в комбинации можно применять такие препара-

ты, как **эритромицин**, **амоксициллин—клавулонат**, **ампициллин**, тетрациклин, **триметоприм—сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)** или **хлорамфеникол**.

**А** Амоксициллин/клавуланат внутрь 40 мг/кг/сут (3 р/сут), доза для взрослых — 250—500 мг 3 р/сут **или** Триметоприм/сульфаметоксазол внутрь 6—12 мг/кг/сут (2 р/сут)

Лечение инфекции *Pseudomonas aeruginosa* проводят с помощью **ципрофлоксацина**.

В тяжелых случаях назначают **аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин)** в сочетании с пенициллинами, активными против *Ps. aeruginosa*. Максимальная концентрация аминогликозидов в сыворотке крови должна составлять 8—10 мкг/мл. Обычная начальная доза составляет 7,5—10 мг/кг/сут, которую назначают в 3—4 введения, в дальнейшем доза может быть повышена до 10—12 мг/кг/сут. Из-за высокого почечного клиренса могут быть необходимы и более высокие дозы ЛС.

**А** Гентамицин в/в 7,5 мг/кг/сут каждые 8 ч **или** Тобрамицин в/в 7,5 мг/кг/сут каждые 8 ч **или** Амикацин в/в 30 мг/кг/сут (каждые 6—8 ч), максимальная суточная доза 1,5 г **или** Мезлоциллин (Тикарциллин) в/в 300 мг/кг/сут (каждые 4—6 ч), максимальная суточная доза 24 г **или** Пиперациллин в/в 300 мг/кг/сут (каждые 4—6 ч), максимальная суточная доза 24 г **или** Азлоциллин в/в 450 мг/кг/сут (каждые 4—6 ч), максимальная суточная доза 24 г **или**

**А** Оксациллин в/в 200 мг/кг/сут (каждые 4 ч), максимальная суточная доза 12 г

Азтреонам в/в 150—200

мг/кг/сут (каждые 6—8 ч), максимальная суточная доза 8 г, не рекомендуется использовать у детей младше 12 лет **или**

Имипенем в/в 45—60 мг/кг/сут (каждые 6 ч), максимальная суточная доза 4 г **или**

Цефазолин в/в 80—150 мг/кг/сут (каждые 8 ч), максимальная суточная доза 6 г **или**

Цефтазидим в/в 200 мг/кг/сут (каждые 6—8 ч), максимальная суточная доза 6 г **или**

Цефтриаксон в/в 50—100 мг/кг/сут (каждые 22—24 ч), максимальная суточная доза 4 г

Для лечения **недостаточности внешне-секреторной функции ПЖ** необходимо использовать микрогранулы **панкреатина** в энтеросолубильной оболочке. Доза препарата зависит от возраста пациента, степени недостаточности ПЖ, выбранного вида коммерческого препарата.

**А** Микрогранулы панкреатина в энтеросолубильной оболочке внутрь 500—2000 ед липазы/кг на 1 прием пищи

Дозы более 10 000 ед липазы/кг/сут следует назначать с осторожностью из-за риска развития **фиброзирующей коллопатии**. Эффект от заместительной ферментной терапии может усилить дополнительное назначение **невсасывающихся антацидных препаратов** и/или **ингибиторов желудочной секреции**.

**В** Гидроокись алюминия и гидроокись магния внутрь 15,0 мл за 30 мин до и через 1 ч после еды

**+ /или**

Фамотидин внутрь 20 мг 2 р/сут **или**

Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут

Больных не следует ограничивать в приеме каких-либо пищевых продуктов, необходимо употреблять большое количество белковой пищи, принимать пищу дробно. Пациентам следует назначать мультивитаминные препараты, а также дополнительно — **витамины группы В, рибофлавин, витамины А, D, Е и К**. При тяжелой недостаточности статуса питания больным следует добавлять **средне-цепочечные триглицериды и полимеры глюкозы**.

Основным методом лечения мекониевого илеуса является хирургическое вмешательство во время и после которого используются препараты, способные уменьшить вязкость мекония (**муколитические ЛС**).

Для нехирургического лечения иногда с успехом используется рентгеноконтрастный препарат **диатризоат**. Он содержит небольшое количество полисорбата 80 и имеет осмотическую плотность 1900 мОсм. Таким образом, препарат действует как детергент и гипертонический раствор. Тем не менее использование водорастворимых гипертонических растворов может вызвать опасные нарушения водно-электролитного баланса.

Для лечения остро возникшего синдрома дистальной непроходимости кишечника можно использовать постановку клизм с использованием **диатризоата** или без него, а также препараты для очищения кишечника. При хроническом процессе следует использовать **панкреатические ферменты, минеральные масла, лактулозу, 10% раствор ацетилцистеина** перорально или в клизмах, а также **ЛС, размягчающие каловые массы**.



**В** Докузат натрия внутрь 150 мг/сут  
**или**  
 Докузат натрия ректально 50—120 мг/сут

Поддерживающая терапия должна включать в себя пероральный прием **ацетилцистеина, панкреатина** в высокой дозе и **лактолозы**.

**А** Ацетилцистеин внутрь по 100—200 мг 2—3 р/сут

При выпадении прямой кишки 10% больных нуждаются в хирургическом лечении, у остальных хороший эффект дает назначение адекватной заместительной терапии недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ.

Лечение ГЭРБ у пациентов муковисцидозом проводят по общим принципам с использованием прокинетики и антисекреторных ЛС.

➤ См. ст. «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь».

При развитии холестаза назначают **урсодезоксихолевую кислоту** в дозе 20 мг/кг/сут. Лечение цирроза печени проводят по общим принципам. При возникновении печеночной энцефалопатии ограничивают поступление белка, назначают **лактолозу, неомидин**, плазмаферез (в том числе для подготовки к трансплантации печени). При лечении варикозно-расширенных вен пищевода используют эндоскопическую склеротерапию. Применение  $\beta$ -блокаторов не нашло широкого применения у больных муковисцидозом.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность терапии оценивают по уменьшению потери жира с калом,

уменьшению частоты и нормализации консистенции стула, восстановлению нормального развития ребенка.

## Прогноз

В настоящее время примерно половина больных муковисцидозом доживают до возраста 30 лет.

Интраоперационная смертность при мекониевом илеусе в настоящее время наблюдается редко; в отсутствие осложнений выживаемость составляет до 90%.

## Литература

1. Roberts I.M. *Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency*. *Pancreas*. 1989; 4: 496—503.
2. *Obstructive diseases/Pulmonology*. In: Avery M.E., First L.R., editors. *Pediatric medicine 2nd ed*. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: Williams & Wilkins. 1994; p. 280—309.
3. Lopez M.J., Grand R.J. *Hereditary and childhood diseases of the pancreas*. In: Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H., editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology /diagnosis/management*. 6th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders company A division of Harcourt Brace & Company. 1998; p.782—808.
4. *Cystic fibrosis*. In: Beers M.H., Berkow R., editors. *The Merck manual of diagnosis and therapy 17th ed.*: Whitehouse Station N.J.: Merck research laboratories, div. of Merck & Co inc. 1999.

## Желчнокаменная болезнь

### Указатель описаний ЛС

#### Производные деоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая кислота	948
Урсофальк	951
Хенодеоксихолевая кислота	964
Хенофальк	966

**Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)** — заболевание, которое возникает при образовании конкрементов в желчном пузыре, проявляется характерными симптомами желчной (билиарной, печеночной) колики в ответ на преходящую обструкцию конкрементом пузырного протока или общего желчного протока и сопровождается спазмом гладких мышц и внутрипротоковой гипертензией.

ЖКБ следует отличать от камненосительства — состояния, при котором наличие желчных конкрементов в пузыре не сопровождается клиническими симптомами, и конкременты выявляются случайно, либо при ультразвуковом исследовании (УЗИ), либо во время операции по другому поводу, либо при вскрытии. Такие конкременты в желчном пузыре называют бессимптомными, невинными, молчащими.

### Классификация

По **клиническому течению** различают бессимптомные конкременты желчного пузыря; симптоматическое неосложненное и осложненное течение ЖКБ.

По **химическому составу** их разделяют на холестериновые — чистые и смешанные, билирубиновые (пигментные) — коричневые и черные. В зависимости от степени насыщения солями кальция конкременты подразделяют на кальцифицированные (обызвествленные) и некальцифицированные (необызвествленные), что важно для оценки возможности применения медикаментозного литолиза их препаратами желчных кислот.

По **физической структуре** различают: 1) микрокристаллическую форму холестериновых конкрементов, когда при микроскопии пузырной желчи выявляются крупные скопления кристаллов холестерина, а при УЗИ — однородный характер желчи и отсутствие конкрементов; 2) сладж-синдром, когда взвесь кристаллов холестерина определяется при УЗИ в виде осадка, который не дает характерной для конкрементов акустической тени; 3) собственно конкременты желчного пузыря.

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ****пациентов с желчнокаменной болезнью**

По **локализации** различают конкременты дна и тела пузыря (чаще бывают бессимптомными) и располагающиеся в области шейки пузыря (чаще бывают симптоматическими).

По **количеству** определяют единичные (1—2) и множественные (более 3) конкременты желчного пузыря.

По **размерам** конкременты делят на мелкие — менее 3 см, и крупные — более 3 см в диаметре.

### Эпидемиология

ЖКБ относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В сред-

нем на планете каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина имеют конкременты желчного пузыря. Они встречаются в 6—29% случаев всех вскрытий. Эпидемиология желчных конкрементов генетически, этнически и географически детерминирована. Наибольшая распространенность их желчного пузыря наблюдается среди коренных жителей Америки (50—70%) и среди населения Швеции (40%). Низкая распространенность отмечена в Ирландии, Таиланде и Сингапуре (5%). Россия занимает промежуточное положение по данному показателю (13—20%). За последние годы отмечается рост заболеваемости среди женщин

молодого возраста с нормальным индексом массы тела и среди мужчин, хотя женщины по-прежнему в 2 раза чаще страдают ЖКБ. Частота образования желчных конкрементов увеличивается с возрастом, как у женщин, так и у мужчин: после 60 лет половые различия нивелируются. В России абсолютно ежегодно выполняются около 600 000 холецистэктомий, которые по частоте занимают второе место после аппендэктомий.

### Этиология и патогенез

Холестериновые конкременты в желчном пузыре образуются при наличии в нем **перенасыщенной холестерином желчи**. Перенасыщение желчи холестерином возникает в результате повышения активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) или снижения активности 7 $\alpha$ -гидролазы. Вследствие этого в печени синтезируется избыточное количество холестерина и недостаточное количество желчных кислот, которые необходимы (в первую очередь лецитин) для того, чтобы холестерин находился в растворенном состоянии. В результате **холестерин начинает выпадать в осадок в виде кристаллов**. Для дальнейшего образования конкрементов имеет значение состояние сократительной функции желчного пузыря и интенсивность образования слизи слизистой оболочкой желчного пузыря. Под влиянием **факторов нуклеации** (гликопротеинов желчи) из выпавших кристаллов холестерина образуются первые микролиты, которые в условиях снижения эвакуаторной функции пузыря не выводятся в кишечник, и начинают расти. Скорость роста холестериновых конкрементов в среднем составляет 1—3 мм в год, но может повышаться и скачкообразно.

**Факторы, predisposing к образованию холестериновых конкрементов** желчного пузыря, можно разделить на две группы: постоянные и изменчивые. К первой группе относятся пол, возраст, генетические и этнические особенности человека. Ко второй группе относится характер питания (чрезмерное употребление жирной пищи с высоким содержанием холестерина, животных жиров, сахара, сладостей), беременность, ожирение, голодание, географические зоны проживания, заболевания подвздошной кишки (синдром короткой кишки, болезнь Крона и др.), прием ЛС (фибраты, эстрогены, соматостатин и др.).

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению **генетических механизмов** образования холестериновых желчных конкрементов, так называемых генов литогенности человека. Среди них главенствующая роль в литогенезе отводится генам- и белкам-транспортерам, участвующим в процессе внутрипеченочной экскреции желчи в канальцы, а также генам, детерминирующим липидный состав крови и желчи.

Черные пигментные конкременты состоят из неконъюгированного водонерастворимого билирубина и формируются при заболеваниях, сопровождающихся хроническим гемолизом, при алкогольных циррозах печени, у лиц пожилого возраста, чаще у мужчин. Коричневые пигментные конкременты возникают в результате инфекции желчных путей и чаще первично образуются в желчных протоках. При внутрипротоковой бактериальной деконъюгации билирубинглюкоронида с участием *Escherichia coli* или *Clostridium spp.* высвободившийся билирубин связывается с кальцием, образуя водонерастворимый билирубинат кальция, который под воздействием органического матрикса выпадает в осадок в виде коричневого пигмента. Коричневые

пигментные конкременты внутри- и внепеченочных желчных протоков чаще встречаются у жителей стран Азии и Африки, где высока распространенность инфекционных заболеваний.

### Клинические признаки и симптомы

У 60—80% лиц конкременты в желчном пузыре не вызывают неприятных ощущений и они составляют группу камне-носителей. Ежегодный риск развития симптомов у таких лиц в среднем составляет 1—4%: через 5 лет течения болезни могут появиться колики у 20% пациентов, через 10 лет — у 15%, через 15 лет — у 18%. Поскольку с возрастом риск развития симптомов ЖКБ снижается, а профилактические холецистэктомии достоверно не влияют на продолжительность жизни, считается, что лицам с бессимптомными конкрементами желчного пузыря не показано проведение профилактических холецистэктомий.

Типичным проявлением ЖКБ признана **желчная колика**. Эпидемиологические исследования с использованием клинико-инструментальных сопоставлений показали, что с позиций медицины, основанной на доказательствах, такие симптомы как вздутие живота, тошнота, тяжесть и боль в правом подреберье, непереносимость жирной пищи, горечь во рту, относятся к неспецифическим симптомам, которые встречаются при “камененосительстве” с той же частотой, что у здоровых лиц и не связаны с наличием конкрементов в пузыре, как это считалось ранее.

**Желчная (билиарная, печеночная) колика** — это острый приступ висцеральной боли, наиболее частой причиной которой служит преходящая обструкция конкрементом пузырного протока. Желчная колика продолжается от

15 мин до 5—6 ч. Боль локализуется в эпигастральной области, нередко иррадирует в правое плечо, межлопаточную область. Боли, как правило, возникают вечером или ночью. Пациент с коликой мечется от боли, не может найти положения, которое облегчило бы боль. Рвота может сопровождать колику и не приносит облегчения болям. Боли продолжительностью более 6 ч должны настораживать в отношении присоединения осложнений, прежде всего острого холецистита. Для желчной колики изменения в лабораторных анализах крови и мочи не характерны.

При прогрессировании ЖКБ колики начинают часто повторяться, приобретают затяжной характер, нарастает интенсивность боли, которая может стать постоянной. При развитии острого холецистита и сопутствующего **холангита** возможно присоединение лихорадки. Обтурация общего желчного протока конкрементом приводит к **желтухе**. Преходящая обтурация шейки пузырного протока вентильными конкрементами сопровождается перемежающейся желтухой.

Ситуация, когда пациенты после первой колики не подвергаются оперативному лечению, признана вполне правомочной, так как риск развития повторной колики на протяжении последующего года составляет 50%. У 30% пациентов повторная колика не развивается на протяжении последующих 10 лет и более. У таких пациентов риск развития осложнений ЖКБ не выше, чем у лиц, оперированных после первой колики, поэтому выжидательная тактика ведения считается оправданной. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении.

После второй колики и при рецидивирующем течении ЖКБ показано оперативное лечение, так как риск развития

осложнений и риск смерти после повторной колики повышаются в 4 раза.

## Осложнения

К основным осложнениям относятся:

- Обтурация конкрементом пузырного или общего желчного протока.
- Острый холецистит и холангит.
- Вклинение конкремента в просвет большого сосочка двенадцатиперстной кишки.
- Острый билиарный панкреатит.
- Хронический холецистит.

К осложнениям острого холецистита относятся: эмпиема, водянка, гангрена, перфорация желчного пузыря, желчный перитонит, пузырно-кишечные свищи, билиарная непроходимость кишечника.

**Осложнениями хронического холецистита** признаны хронический билиарный панкреатит; отключенный (сморщенный) желчный пузырь; “фарфоровый” желчный пузырь; синдром Миризи; рак желчного пузыря, вероятность развития которого особенно высока при конкрементах более 3 см в диаметре и при “фарфоровом” желчном пузыре. Лучшей профилактикой осложнений ЖКБ служит своевременное оперативное лечение.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики ЖКБ наряду с характерной клинической картиной желчной колики важную роль играет объективное обследование пациента во время приступа боли. При этом могут определяться симптом мышечной защиты, усиление боли при пальпации и перкуссии живота в области правого подреберья, а также усиление боли при пальпации области

желчного пузыря на высоте вдоха — положительный **симптом Мерфи**.

При затяжном течении желчной колики изменения лабораторных показателей крови, прежде всего появление **лейкоцитоза** —  $(11-15) \cdot 10^9/\text{л}$ , **увеличение СОЭ**, повышение активности сывороточных трансаминаз, ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТ), уровня билирубина служат подтверждением начинающегося острого холецистита.

УЗИ относится к прямым и наиболее эффективным методам обнаружения желчных конкрементов. Чувствительность метода составляет 98%, специфичность 90%, точность 87%. Разрешающая способность современных ультразвуковых аппаратов позволяет определить в желчи конкременты диаметром менее 2 мм. Этот метод относится к неинвазивным, он безопасен и практически не имеет ограничений в применении. Информативность метода снижается при метеоризме и ожирении.

**Ультразвуковыми критериями наличия конкрементов в желчном пузыре служат:**

- наличие плотных эхоструктур;
- формирование ультразвуковой тени позади конкремента;
- изменчивость положения камня.

Утолщение стенки пузыря — неспецифический признак, определяющийся как при остром, так и при хроническом холецистите. Жидкость в перивезикулярном пространстве, двойной контур пузыря, эмфизематозный пузырь свидетельствуют о развитии острого холецистита. Расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков предполагает обтурацию протоков и внутрипротоковую гипертензию, чаще вследствие **холедохолитиаза**.

**Обзорная рентгенография брюшной полости** позволяет дифференцировать

кальцифицированные (рентгеноположительные) и не кальцифицированные (рентгеноотрицательные) конкременты желчного пузыря, что важно для отбора больных с неосложненной ЖКБ для медикаментозного литолиза препаратами желчных кислот. Снимки рекомендуется проводить в положении пациента лежа и стоя, что позволяет косвенно судить о химическом составе конкрементов по их смещению в просвете пузыря. Конкременты, плавающие на поверхности желчи, независимо от положения, чаще бывают холестериновыми и лучше поддаются растворению препаратами желчных кислот. Конкременты, которые в положении стоя смещаются ко дну пузыря, чаще бывают кальцифицированными и пигментными и не поддаются медикаментозному литолизу.

**Холецистография** (пероральная и внутривенная) относится к непрямым рентгенологическим методам диагностики ЖКБ. Эффективность метода не превышает 30—60%. Холецистография имеет множество ограничений (более чем трехкратное увеличение уровня прямого билирубина, идиосинкразия к йоду, беременность и др.), в связи с чем после появления УЗИ стала использоваться редко. Метод может применяться для диагностики “отключенного” желчного пузыря, когда из-за облитерации пузырного протока, его закупорки конкрементом, сгустком желчи или слизи, контрастированная желчь не поступает в пузырь и его тень отсутствует на рентгенограммах при отчетливо видимых желчных протоках. Метод позволяет судить о сократительной способности пузыря после приема желчегонного завтрака, хотя для этой цели с успехом можно применять и ультразвуковую холецистографию с желчегонным завтраком.

**Сцинтиграфия желчных протоков с  $^{99m}\text{Tc}$ -замещенными имидазодиксусными кислотами** — дополнительный ин-

формативный метод диагностики острого холецистита с чувствительностью 85%. Отсутствие на сканограмме метки в желчном пузыре через 90 мин после ее внутривенного введения свидетельствует об обтурации пузырного протока. Метод может применяться и для диагностики “отключенного” желчного пузыря.

**Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** — высокоинформативный эндоскопический метод диагностики состояния желчных и протоков ПЖ, который проводится пациентам с ЖКБ для диагностики сопутствующего **холедохолитиаза** перед холецистэктомией или после нее. Метод позволяет одновременно произвести экстракцию конкрементов. Высокая частота осложнений после ЭРХПГ, достигающая 18%, ограничивает возможность применения метода.

**Компьютерная томография (КТ)** не имеет существенных преимуществ по сравнению с УЗИ в диагностике конкрементов желчного пузыря. Позволяет более точно, чем рентгенологическое исследование и УЗИ, определить степень кальцификации конкрементов, что важно для отбора пациентов с неосложненной ЖКБ для литолитической терапии препаратами желчных кислот. Количественным критерием степени кальцификации, не позволяющей применить пероральную литотрипсию, служит коэффициент ослабления при КТ более 70 единиц по Хаунсфилду (НЕ).

**Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)** не превосходит УЗИ в диагностике конкрементов желчного пузыря. Служит высоко технологичным, высокоинформативным, единственным неинвазивным и безопасным методом диагностики патологии желчных и протоков ПЖ. У пациентов с ЖКБ может применяться для обнаружения сопутствующих конкрементов желчных протоков и патологии билиарного дерева.

## Дифференциальный диагноз

Желчную колику, вызванную ЖКБ, следует дифференцировать от боли в животе другого происхождения, которая может быть обусловлена мочекаменной болезнью, острым панкреатитом, кишечной псевдообструкцией, острым аппендицитом и другими заболеваниями.

**Почечная колика** при мочекаменной болезни с поражением правой почки отличается дизурическими явлениями, характерной иррадиацией боли в поясницу, паховую область. При объективном исследовании определяются положительный симптом Пастернацкого, болезненность при пальпации живота в мочеточниковых точках. В анализах мочи определяется гематурия.

**Острый панкреатит** характеризуется интенсивными длительными болями в эпигастральной области, которые часто иррадируют в спину, носят опоясывающий характер, что сопровождается более тяжелым общим состоянием, повышением активности амилазы и липазы крови, амилазы мочи.

**Кишечная псевдообструкция** отличается разлитыми болями по всему животу, предшествующим длительным отсутствием стула, нарастающим метеоризмом, видимым вздутием живота, отсутствием кишечных шумов при аускультации живота. Характерными признаками служат скопление газа в просвете кишки и значительное ее расширение, что хорошо определяется на обзорных рентгенограммах органов брюшной полости.

**Острый аппендицит в случае высокого расположения червеобразного отростка** сопровождается нарастающей по интенсивности париетальной болью в животе. Боль носит не коликообразный, а постоянный характер, строго локализована в правой подвздошной области. Пациент неподвижно ле-

жит в постели, избегает движений, так как малейшее сотрясение брюшной стенки усиливает боль. При объективном исследовании определяются положительные симптомы раздражения брюшины. В анализах крови отмечается нарастающий **лейкоцитоз**.

Реже приходится дифференцировать желчную колику от перфорации при язвенной болезни, перфорации опухоли толстой кишки или дивертикула печеночного изгиба кишки, абсцесса печени, острого гепатита, правосторонней плевропневмонии.

## Общие принципы лечения

### Цели лечения ЖКБ:

- быстрое избавление от симптомов желчной колики;
- предупреждение осложнений ЖКБ и своевременное оперативное удаление конкрементов и желчного пузыря при рецидивирующих желчных коликах;
- предотвращение рецидива желчной колики после первого приступа;
- предотвращение развития симптомов ЖКБ при бессимптомном камненосительстве.

**Профилактика развития желчных колик** при камненосительстве складывается из следующих мероприятий:

- нормализация массы тела;
- занятия физкультурой и спортом;
- исключение жирной пищи и сладостей;
- регулярный прием пищи каждые 3—4 ч;
- исключение длительных периодов голодания;
- прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л в день).

Таких рекомендаций должны придерживаться пациенты и после первой желчной колики. Перечисленные меры



трудно выполнимы для большинства лиц и по этой причине оказались малоэффективными. Действенных профилактических мер развития конкрементов желчного пузыря в группах риска не существует.

Выбор лечения пациентов с ЖКБ определяется клиническим течением заболевания. Методы лечения заболевания можно разделить на 3 группы:

- **неинвазивные методы с применением медикаментозного перорального литолиза препаратами желчных кислот холестериновых некальцифицированных единичных конкрементов размерами не более 15 мм при сохраненной сократительной функции желчного пузыря.** Критерии отбора пациентов для консервативной терапии делают метод доступным для очень небольшой группы пациентов с неосложненным течением заболевания (не более 20%);
- **малоинвазивные методы с использованием экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии и прямого контактного литолиза конкрементов сложными эфирами.** В России эти методы не нашли широкого применения в медицинской практике;
- **хирургические методы, среди которых “золотым стандартом” лечения при ЖКБ признана лапароскопическая холецистэктомия.** Продолжает широко применяться классическая **открытая холецистэктомия**, особенно при осложненном течении заболевания, остром холецистите, синдроме Мирицци. Реже используется открытая холецистэктомия из малого хирургического доступа.

Пероральная литолитическая терапия является единственным эффективным консервативным методом лечения ЖКБ. Для растворения конкрементов

применяют препараты желчных кислот (производные деоксихолевой кислоты):

- **урсодеоксихолевая кислота (УДХК);**
- **хенодеоксихолевая кислота (ХДХК).**

УДХК тормозит всасывание холестерина в кишечнике и способствует переходу холестерина из конкрементов в желчь. ХДХК тормозит синтез холестерина в печени и также способствует растворению холестериновых конкрементов.

**А** *ХДХК внутрь 15 мг/кг/сут однократно всю дозу вечером перед сном, запивая жидкостями или напитками (вода, чай, соки, молоко и др.) или*

*УДХК внутрь 10 мг/кг/сут однократно всю дозу вечером перед сном, запивая жидкостями (вода, чай, соки, молоко и др.)*

Как показали исследования, отвечающие требованиям медицины, основанной на доказательствах, при массе тела пациента менее 80 кг эффективной оказывается ежедневная доза, составляющая 2 капсулы или 500 мг УДХК, при массе тела более 80 кг — 3 капсулы или 750 мг. Ввиду того, что точки приложения действия этих кислот различны, наиболее эффективен сочетанный прием этих ЛС. Длительность лечения колеблется от 6 до 24 месяцев при непрерывном приеме ЛС.

**А** *ХДХК внутрь 7—8 мг/кг/сут однократно вечером, запивая жидкостями или напитками (вода, чай, соки, молоко и др.)*

+

**А** *УДХК внутрь 7—8 мг/кг/сут однократно вечером, запивая жидкостями или напитками (вода, чай, соки, молоко и др.)*

**Отбор больных** для медикаментозного литолиза определяет успех лечения.

Наиболее благоприятные условия для успешного исхода пероральной литотрипсии складываются:

- на ранних стадиях заболевания;
- при наличии чистых холестериновых конкрементов;
- при неосложненном течении ЖКБ, редких коликах, умеренных болях;
- при наличии в пузыре некальцифицированных конкрементов (коэффициент ослабления при КТ менее 70 единиц по Хаунсфилду);
- при размерах конкрементов не более 15 мм;
- при единичных конкрементах;
- при сохраненной сократительной функции желчного пузыря.

**Противопоказания** к применению консервативной терапии ЖКБ:

- осложненная ЖКБ, в том числе острый и хронический холецистит (при этом пациенту показаны быстрая санация желчных путей и проведение холецистэктомии);
- отключенный желчный пузырь;
- частые желчные колики;
- беременность;
- выраженное ожирение;
- открытое обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- сопутствующие заболевания печени — острый и хронический гепатит, цирроз печени;
- хроническая диарея;
- карцинома желчного пузыря;
- наличие в желчном пузыре пигментных и обызвествленных холестериновых конкрементов;
- конкременты диаметром более 15 мм;
- множественные конкременты, занимающие более 50% просвета желчного пузыря.

Объем предварительного обследования пациентов для решения вопроса о целесообразности перорального литолиза желчными кислотами должен включать методы, позволяющие оценить все перечисленные характеристики состояния пациента, конкрементов и желчного пузыря (общеклиническое обследование, клинический и биохимический анализ крови, УЗИ с желчегонным завтраком, эзофагогастродуоденоскопия, КТ с определением коэффициента ослабления).

При тяжелом течении ЖКБ показана медикаментозная литолитическая терапия в тех случаях, когда вероятность неблагоприятного исхода оперативного вмешательства выше риска смертельного исхода ЖКБ, например, у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в старческом возрасте.

Перед началом терапии пациент должен быть информирован о **длительности лечения**, которая составляет **от 1 года до 2 лет** и о **частоте рецидивов камнеобразования** после окончания лечения, которая составляет **50%**.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Лечение проводят под контролем состояния конкрементов по данным УЗИ каждые 3—6 мес. В отсутствие признаков уменьшения количества и размеров конкрементов через 1 год лечение следует прекратить.

Эффективность лечения оказывается довольно высокой, и при правильном отборе пациентов у 60—70% из них полное растворение конкрементов наблюдается через 18—24 мес. После окончания лечения контрольные УЗИ продолжают проводить каждые 6 мес для своевременной диагностики **рецидивов камнеобразования**.

Лечение обычно хорошо переносится, за исключением случаев появления диа-

реи. При этом дозу препаратов уменьшают и после нормализации стула вновь постепенно повышают. При использовании ХДХК диарея развивается у 30% пациентов, при приеме УДХК — у 2 %, при сочетании двух ЛС — у 5%.

Во время лечения у 2—5% пациентов отмечается повышение активности печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ, ГГТ), поэтому на протяжении первых 3 мес лечения необходимо контролировать уровень ферментов каждые 4 нед.

Лечение желчными кислотами **не служит профилактикой желчных колик и осложнений ЖКБ**. Поскольку растворение конкрементов происходит в среднем за 18 мес, в период лечения возможно развитие колик и их осложнений, частота которых не превышает таковую у пациентов, не получающих ЛС. К таким осложнениям относятся закупорка пузырного протока (3—5% случаев); рецидивирующие колики, обтурационная желтуха, острый холецистит, холангит, панкреатит (5—8% случаев); обызвествление конкрементов (5—10% случаев).

Пероральная литолитическая терапия не увеличивает вероятность применения хирургического лечения, поскольку показания к операции возникают на протяжении 1 года — 2 лет после первого приступа желчной колики и у 10% пациентов, не леченных с помощью желчных кислот. Риск неблагоприятного исхода операции при применении литолитического лечения в тех случаях, когда больного приходится оперировать, не возрастает.

### **Рецидивы образования конкрементов, их профилактика и лечение**

В течение 5 лет после успешного растворения конкрементов рецидивы камнеобразования отмечаются ежегодно у 10% пациентов, затем частота рецидивов начинает постепенно снижаться. Частота рецидивиро-

вания в определенной степени зависит от количества конкрементов перед началом терапии. У пациентов с первично одиночными конкрементами частота рецидивов за 5 лет составляет 30—35%, с первично множественными конкрементами — 50—55%. В 90% случаев повторно образующиеся конкременты бывают холестериновыми.

**Профилактика рецидивов** включает следующие меры:

- контрольные УЗИ каждые 6 мес после окончания лечения;
- продолжение приема желчных кислот в течение 3 мес после растворения конкрементов по данным УЗИ;
- снижение массы тела;
- отказ от приема эстрогенов и фибратов;
- исключение длительных периодов голодания;
- прием пищи каждые 3—4 ч;
- прием жидкостей не менее 1,5 л в день.

Указанные меры не способны полностью предотвратить рецидивы камнеобразования.

**Лечение рецидива** начинают сразу после выявления конкрементов по схеме, указанной выше. Это позволяет добиться их растворения у 70—90% больных. В последующем контролируют развитие рецидивов каждые 6 мес. В отсутствие рецидивов в течение 3—5 лет наблюдение прекращают. При соблюдении такого алгоритма лечения рецидивов 80% пациентов излавливается от ЖКБ.

Таким образом, в целом преимуществом пероральной литолитической терапии ЖКБ является отсутствие летальных исходов при лечении, отсутствие клинически значимых побочных эффектов, возможность амбулаторного лечения, легко выполнимые пациентами схемы лечения, умеренная стоимость терапии.

С другой стороны, серьезным недостатком является множество ограниче-

ний применения метода у пациентов с ЖКБ и, в итоге, крайне узкий круг пациентов, у которых возможно достижение эффективности лечения. Продолжительность лечения, необходимость частых визитов к врачу и высокая частота развития рецидивов также ограничивают выбор этого метода лечения пациентами.

### Ошибки и необоснованные назначения

- Недооценка повторных желчных колик как серьезного показания к проведению хирургического лечения заболевания, что является причиной частого развития острых и хронических осложнений ЖКБ, причиной повышения заболеваемости населения, высокой смертности от ЖКБ.
- Неправильная оценка неспецифических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта как безусловно связанных с наличием конкрементов в желчном пузыре и неоправданно частое оперативное лечение камненосителей.
- Проведение профилактических холецистэктомий.
- Недостаточно последовательный отбор пациентов для перорального медикаментозного литолиза с помощью желчных кислот.
- Недостаточная работа по разъяснению пациентам особенностей течения, прогноза, профилактики и лечения ЖКБ.

### Литература

1. Баранская Е.К. Болезни желчных путей. В кн.: Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., ред. Справочник практического врача по гастроэнтерологии. М.: Советский спорт. 1999; с. 191—209.
2. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Бельцевич Д.Г. Желчнокаменная болезнь. М.: Медицинская газета. 1998.
3. Мараховский Ю.Х. Профилактика и ранняя диагностика желчнокаменной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. 1997; 1:62—8.
4. Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Надинская М.Ю., Бурков С.Г. Болезни желчных путей и желчного пузыря. В кн.: Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести, 2001; с. 215—30.
5. Шифрин О.С. Болезни желчных путей. В кн.: Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., ред. Гастроэнтерология (справочник). М.: Русский врач. 1998; с. 74—8.
6. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. Пер. с нем. М.: Гэотар-мед, 2001.
7. Фром Г. Камни желчного пузыря и билиарная боль: оперировать или не оперировать. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. 1998; 4: 82—5.
8. Yamada N., editor. Biliary Tract Stones. Handbook of Gastroenterology. Philadelphia—New York: Lippincott—Raven. 1998; p. 529—38.
9. Aspinall R.J., Taylor-Robinson S.D., editors. The Liver and Biliary Tree. Gastroenterology and Liver Disease. London: Mosby. 2002; p. 159—95.

# Холангит

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС:

Азлоциллин 705

Мезлоциллин\*\*

Метронидазол 831

Пиперациллин 890

Тобрамицин

Цефотаксим 976

Цефтриаксон 977

### М-холиноблокаторы:

Скополамин

### НПВС:

Метамизол

### Опиоиды

Пентазоцин 886

### Противопаразитарные ЛС:

Бальтрицид

Битионал

Левамизол

Мебендазол

### Другие ЛС:

Фитопрепараты

Гепатофальк планта 754

Лив 52 804

**Холангит — воспалительное заболевание вне- и внутрипеченочных желчных протоков, имеющее острое или хронически рецидивирующее течение.**

## Классификация

Четкой классификации холангитов в настоящее время не существует. Разделение форм заболевания по этиологическому признаку на бактериальные и паразитарные не вполне корректно, поскольку паразитарная инвазия, приводящая к расширению желчных ходов и нарушению оттока желчи, выступает в роли разрешающего фактора, способствующего развитию бактериальной микрофлоры.

## Этиология и патогенез

Спектр возбудителей бактериальной инфекции при холангите соответствует спектру кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus spp.*). При гнойном холангите более чем у 90% пациентов в желчи выявляются одновременно несколько возбудителей, что сочетается с положительными результатами микробиологического исследования крови. Микроорганизмы либо попадают в желчные протоки в результате нарушения функции большого сосочка двенадцатиперстной кишки (состояние после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии — ЭРХПГ), либо заносится в них гематогенным или лимфогенным путем. Факторами, приводящими к нарушению оттока желчи и способствующими развитию заболевания, являются:

- врожденные аномалии желчных протоков (синдром Кароли — врожденные кисты желчных протоков);
- стриктуры и деформации, возникающие в результате хирургических и эндоскопических вмешательств;

- холедохолитиаз;
- опухолевые поражения желчных протоков, головки ПЖ, большого сосочка двенадцатиперстной кишки;
- паразитарные инвазии.

Холангит развивается лишь при сочетании холестаза, бактериальной инфекции и повышенного давления в желчных протоках.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Классическими симптомами холангита являются лихорадка, боль в правом подреберье и желтуха (**триада Шарко**). Боль обычно локализуется в эпигастриальной области, носит интенсивный и коликообразный характер. Лихорадка, как правило, имеет интермиттирующий характер, но у пожилых и лиц со сниженным иммунитетом может быть субфебрильной. Если к описанным симптомам присоединяются признаки нарушения сознания или шока, то данный симптомокомплекс именуется **пентадой Рейнолдса**.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Основу диагностики холангита составляет изучение клинических симптомов заболевания.

По данным лабораторных тестов выявляют признаки воспаления (**лейкоцитоз** со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ), **холестаза** (повышение уровня щелочной фосфатазы, глутамилтрансферазы, билирубина), реже повышение активности сывороточных трансаминаз. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография

позволяют выявить расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков. При подозрении на обструкцию билиарного тракта выполняют ЭРХПГ и при обнаружении конкрементов — **папиллосфинктеротомию**.

**Осложнения.** Проникновение микробных тел из желчи в системное кровообращение приводит к развитию гемодинамических нарушений, что в клинической практике обозначается септическим, или острым билиарным септическим шоком. Он встречается у 10—30% пациентов с инфекцией желчевыводящих путей. Развитие шока сопровождается высокой летальностью.

---

### Общие принципы лечения

---

Лечение пациентов с острым гнойным холангитом необходимо начинать сразу после поступления их в стационар. Нужно иметь в виду, что в условиях желчной гипертензии при холангите самостоятельное значение лекарственной терапии относительно невелико. Ее целесообразно рассматривать лишь как интенсивную кратковременную подготовку пациента к срочной **декомпрессии желчных протоков**. При угрожаемом состоянии интенсивную терапию следует сочетать с немедленной декомпрессией.

**Методы декомпрессии желчных путей:**

- **эндоскопическая папиллосфинктеротомия;**
- введение эндопротеза в общий желчный проток;
- чрескожно-чреспеченочная холангиостомия.

Принципами консервативной терапии являются:

- создание функционального покоя (постельный режим, голод);

- назначение препаратов с целью дезинтоксикации: инфузия жидкости и электролитов, плазмаферез;
- назначение препаратов, оказывающих патогенетическое и этиотропное действие: анальгетики, антибиотики.

### Купирование болевого синдрома

**A** Скополамин в/в или в/м 20 мг 4 р/сут **или**  
 Метамизол в/в или в/м 2,5 г 4 р/сут **или**  
 Пентазоцин в/в или в/м 30 мг 4 р/сут **или**  
 Петидин в/в 25—150 мг/сут

**Этиологическая терапия** включает в себя **цефалоспорины**, а также **уреидопенициллины**, которые при необходимости назначают в комбинации с **аминогликозидами**.

**A** Цефотаксим в/м 2 г 2 р/сут **или**  
 Цефтриаксон в/м 2 г 2 р/сут  
 +  
 Мезлоциллин внутрь или в/м 0,6—15 г/сут **или**  
 Пиперациллин внутрь или в/м 100—300 мг/кг/сут **или**  
 Азлоциллин внутрь или в/м 12—15 г/сут  
 ±

Тобрамицин в/м 3—5 мг/кг/сут  
 Метронидазол внутрь 1,5 г/сут  
 (при наличии анаэробной микрофлоры)

### Специфическое лечение паразитарного холангита противопаразитарными ЛС

#### Аскаридоз

**A** Мебендазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 3 дня **или**  
 Левамизол внутрь 150 мг однократно

#### Клонорхоз

**A** Бальтрицид внутрь 25 мг/кг 3 р/сут, 3 дня

#### Описторхоз

**A** Бальтрицид внутрь 25 мг/кг 3 р/сут, 3 дня

#### Фасциоз

**A** Битионал внутрь 1 г 3 р/сут, 14 дней

### Прогноз

При определении тяжести и прогноза заболевания необходимо учитывать наличие следующих клинико-лабораторных показателей:

- возраст старше 70 лет;
- лихорадка выше 38°C в течение 14 дней;
- наличие симптомов нарушения сознания;
- лейкоцитоз более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- анемия (Hb более 70 г/л);
- наличие признаков печеночной недостаточности;
- наличие признаков почечной недостаточности.

### Литература

1. Ахалдзе Г.Г. Гнойный холангит (Вопросы патофизиологии и лечения). В кн: Савельев В.С. 50 лекций по хирургии. М.: Медиа Медика. 2003; с. 217—22.
2. Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Надинская М.Ю. Холангит. В кн: Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести. 2001; с. 225—7.
3. Лейшнер У. Холангит. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001; с. 162—70.

## Дисфункция сфинктера Одди

### Указатель описаний ЛС

#### Миотропные спазмолитики

##### Блокаторы

##### кальциевых каналов:

Нифедипин

Отилония бромид 872

Пинаверия бромид 889

##### Блокаторы

##### натриевых каналов:

Мебеверин 816

Дюспаталин 770

##### Ингибиторы

##### фосфодиэстеразы:

Аминофиллин

Дротаверин 767

Спазмол 928

Папаверин 875

##### Нитраты:

Нитроглицерин

##### Желчегонные ЛС:

Гимекромон 756

##### М-холиноблокаторы:

Гиосцина бутилбромид 757

Метотиция йодид 830

Платифиллин 892

##### Другие ЛС:

Фитопрепараты

Гепатофальк планта 754

Лив 52 804

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО, дисфункция сфинкрета печеночно-поджелудочной ампулы) представляет собой нарушение нормальной сократительной активности сфинктера Одди, следствием которого является нарушение оттока желчи и сока поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. Для описания этого функционального расстройства было использовано множество других терминов: “дискинезия желчевыводящих путей”, “гипертоническая дискинезия сфинктера Одди”, “спазм сфинктера Одди”, “сосочковая дисфункция”, “постхолецистэктомический синдром”.

Сфинктер Одди — это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного протока и протока ПЖ и общий канал в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки.

Сфинктер Одди состоит из трех сегментов:

- сфинктерного сегмента общего желчного протока, окружающего его дистальную часть;
- сфинктерного сегмента протока ПЖ, окружающего проток ПЖ;
- сфинктера ампулы, окружающего общий канал, который образуется при слиянии общего желчного протока и протока ПЖ.

### Этиология и патогенез

Нормальную сократительную активность гладкомышечных волокон сфинктера Одди можно охарактеризовать следующим образом: базальное тоническое напряжение в покое (10—15 мм рт. ст.), которое уменьшается после приема пищи, и редкие фазические сокращения.

Сфинктер Одди выполняет следующие основные функции:

- регуляция оттока желчи и сока ПЖ в двенадцатиперстную кишку;
- предотвращение рефлюкса содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный проток и проток ПЖ;



- создание условий для накопления желчи в желчном пузыре.

Двигательная активность сфинктера Одди и других отделов желудочно-кишечного тракта взаимосвязана. Благодаря координации сократительной активности желчного пузыря, мигрирующего моторного комплекса и сфинктера Одди обеспечивается наполнение желчного пузыря в промежутке между приемами пищи. В регуляции сократительной активности сфинктера Одди принимают участие как центральные (цефалические), так и локальные (гастродуоденальные) рефлексы, вызываемые растяжением полых органов в процессе пищеварения и воздействием компонентов пищи, а также гуморальные влияния (холецистокинины, гастрин и секретин). К нейромедиаторам, вызывающим расслабление гладких мышечных клеток желчевыводящих путей, относятся вазоинтестинальный полипептид и оксид азота. Ацетилхолин и тахикинины вызывают сокращение гладких мышечных клеток.  $\gamma$ -Аминомасляная кислота и соматостатин стимулируют, а опиоидные пептиды подавляют выделение релаксирующих медиаторов. Эндогенные опиаты играют двоякую роль в регуляции сократительной активности сфинктера Одди. При связывании опиатов с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидными рецепторами миоцитов происходит стимуляция двигательной активности, а при связывании с  $\kappa$ -рецепторами — ее замедление.

Сфинктер Одди регулирует градиент давления между системой протоков и двенадцатиперстной кишкой. В норме эпизоды повышения тонуса (“запирающая активность”) сфинктера Одди сопровождаются пассивным расширением желчного пузыря. Дилатация желчного пузыря служит своего

рода буфером, и заметного повышения давления в желчевыводящих протоках не наблюдается. Однако желчный пузырь способен проявлять свойства буферного резервуара только при условии, если стенки желчного пузыря сохранили эластичность.

Нарушения функции сфинктера Одди и механизм развития боли при ДСО заключаются в развитии **спазма сфинктерных мышечных волокон и повышении давления в системе желчных протоков и/или протока ПЖ**.

Конкретные факторы, вызывающие длительные спазмы сфинктера Одди, неизвестны. Вероятно, к ним относятся дуоденит, воспаление вокруг или в самом большом сосочке двенадцатиперстной кишки (например, папиллит или фиброз). В эксперименте получены данные, указывающие на особенные повреждения неадренергических нехолинергических ингибирующих нейронов.

Отмечено, что нередко ДСО наблюдается при **калькулезном холецистите**. Это можно объяснить тем, что способность стенки желчного пузыря к расширению (буферная функция) часто утрачивается вследствие склерозирования и ригидности его стенок, а в ряде случаев и блокады пузырного протока. ДСО весьма часто проявляется у лиц, перенесших **холецистэктомию**, и это служит косвенным подтверждением того, что желчный пузырь является резервуаром, “гасящим” чрезмерные подъемы давления во всем желчном тракте. После удаления желчного пузыря даже умеренное сокращение сфинктера Одди может привести к существенному повышению давления во всем желчном тракте. В результате может появиться боль, что подтверждается в экспериментах с введением морфина, повышающего давление в желчных путях. Большинство случаев так назы-

ваемого постхолецистэктомического синдрома обусловлены именно развитием ДСО.

### Клинические признаки и симптомы

В большинстве случаев пациентов, страдающих ДСО, беспокоят ощущение **тяжести в эпигастральной области**, усиливающееся после приема жирной пищи, **тошнота, метеоризм**.

Острое повышение давления в сфинктере (обычно до 40 мм рт. ст. и более) сопровождается **болью по типу желчной колики**. Боль возникает в ответ на быстрое нарастание внутрипротокового давления и растяжение стенки желчного пузыря и желчевыводящих путей. При этом скорость увеличения внутрипротокового давления в органе пропорциональна интенсивности боли. Как правило, эпицентр боли охватывает эпигастральную область, она иррадирует в мезогастральную область, правое плечо, правую лопатку. Продолжительность приступа обычно составляет более 30 мин. Повышение внутрипротокового давления может сопровождаться рефлекторной тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения. Между приступами болевые ощущения полностью отсутствуют. Развитие колики нередко провоцируется внешними воздействиями (нарушение диеты, эмоциональные факторы, тряская езда).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования.

Нарушение функции желчной порции сфинктера Одди условно подразделяют на **3 варианта**:

#### 1. Определенное наличие дисфункции желчного сегмента сфинктера Одди (вероятность 65—95%):

- наличие типичных приступов желчной колики;
- расширение общего желчного протока (более 12 мм) или задержка оттока желчи (более 45 мин);
- отклонения функциональных проб печени (повышение уровня щелочной фосфатазы или трансаминаз более чем в 2 раза при двух или более замерах).

#### 2. Предположительное наличие дисфункции желчного сегмента сфинктера Одди (вероятность 50—63%):

- наличие типичных приступов желчной колики;
- один или два критерия из 1-го варианта.

#### 3. Возможное наличие дисфункции желчного сегмента сфинктера Одди (вероятность 12—28%):

- наличие типичных приступов желчной колики;
- отсутствие каких-либо перечисленных выше объективных нарушений.

О возможном нарушении функции панкреатической порции сфинктера Одди условно свидетельствуют следующие симптомы: эпизоды интенсивной постоянной боли в эпигастральной области и правом верхнем квадранте живота длительностью 30 мин и более; развитие одного или более подобных приступов в течение предшествующих 12 мес.

У пациентов, страдающих хроническим идиопатическим панкреатитом, ДСО обнаруживается в 39—90% случаев.

Первым этапом диагностики ДСО должно быть исключение структурных изменений в зоне сфинктера, которые могут послужить причиной затруднения оттока желчи и сока ПЖ.

“Золотым стандартом” в распознавании ДСО служит **манометрия сфинктера Одди** (с отдельным канюлированием

желчного и панкреатического сегментов). Диагностически значимым считается постоянное или эпизодическое повышение уровня базального давления в сфинктере более 35 (40) мм рт. ст. Кроме того, фиксируются другие нарушения двигательной функции: высокочастотные фазические сокращения (тахидия), обширные ретроградные сокращения, парадоксальный ответ на холецистокинин. Однако это исследование является инвазивным и нередко влечет за собой различные осложнения.

В отсутствие возможности применения этой сложной инвазивной методики способы объективного подтверждения дисфункции сфинктера Одди весьма ограничены. У пациентов с доказанной ДСО манометрия необязательна.

Для подтверждения диагноза ДСО у пациентов, перенесших холецистэктомию и страдающих приступами желчной колики без выявления конкрементов в протоках, предложены провокационные тесты: **морфинхолеретиковый** (тест Дебрея) или **морфиннеостигминовый** (тест Нарди). При появлении характерного приступа желчной колики тест считается положительным. Эти тесты субъективны и характеризуются недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Для того чтобы сделать эти тесты более объективными (т.е. найти методы, позволяющие доказать, что спазм сфинктера Одди действительно является причиной появления приступообразных болей по типу желчной колики), морфинхолеретиковый тест комбинировали с измерением уровня сывороточных трансаминаз и/или амилазы. Результат такого теста считается положительным, если значительное повышение уровня трансаминазы и/или амилазы появляется несколько часов спустя после начала теста.

Достаточно упрощенным подходом является измерение диаметра общего желчного протока при **ультразвуковом исследовании**. Увеличение диаметра общего желчного протока после приема жирной пищи, введения холецистокинина отражает нарушения оттока желчи, что может свидетельствовать о наличии ДСО.

В настоящее время наиболее приемлемой для практического использования, особенно при недоступности эндоскопической манометрии или в качестве скринингового обследования перед проведением манометрии является проведение **гепатобилиарной скинтиграфии**, при необходимости дополняемой фармакологическими тестами: неостигминморфиновой стимуляцией спазмов и введением релаксанта нитроглицерина. Пациенту парентерально вводят препараты имидодиацетиловой кислоты, меченной технецием-99. После инъекции препарата начинают сканирование. Каждое отдельное сканирование продолжается 1 мин, а общая продолжительность исследования составляет 60 мин или немного больше. Через 1 ч максимальная активность препарата фиксируется в желчных протоках, желчном пузыре и кишке, а минимальная — в печени. Обычно используют эмпирическую скинтиграфическую шкалу, которая позволяет количественно оценивать движение желчи и функцию печени. Показано, что существует тесная корреляция между результатами холескintiграфии и результатами манометрического исследования сфинктера Одди.

---

## Общие принципы лечения

---

Пациентам с 1-м вариантом ДСО (как и пациентам, страдающим стенозом сфинктера Одди) целесообразно проводить ми-

крохирургическую (эндоскопическую) **сфинктеротомию** или трансдуоденальную **сфинктеротомию** или **сфинктеропластику**. Эти процедуры приносят облегчение также пациентам с базальным давлением в сфинктере Одди более 40 мм рт. ст. — при 2-м варианте ДСО. Пациенты с 3-м вариантом ДСО не получают облегчения от этих процедур, поэтому им необходимо подбирать терапевтические методы лечения.

Целесообразно **соблюдение режима питания** с ограничением жирной, жареной пищи (стимулирующей выделение желчи); рекомендуется частое дробное питание.

При развитии приступа колики спазмолитический эффект оказывает местное применение тепла, однако необходимо с осторожностью использовать эту меру, поскольку существует опасность стимуляции воспалительного процесса в желчевыводящих путях или ПЖ.

Пациенты с приступами желчной колики должны избегать употребления таких ЛС, как кодеин и морфиноподобные препараты.

Основными ЛС купирования и предупреждения приступов желчной колики при ДСО являются **спазмолитики**. Лечебные подходы в настоящее время недостаточно разработаны и носят характер эмпирических. **Возможно назначение спазмолитиков любых фармакологических групп.**

Для **купирования острых приступов боли**, связанных с ДСО, наиболее целесообразно применение спазмолитиков с коротким периодом достижения максимальной действующей концентрации в сыворотке: быстродействующих нитратов (сублингвально), холиноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы IV типа для парентерального введения.

**Быстродействующие нитраты** (нитроглицерин) зарекомендовали себя как на-

иболее эффективные ЛС для купирования тяжелых приступов боли, связанных с ДСО. Они также применяются для профилактики панкреатита как осложнения ЭРХПГ. Молекулы нитратов, взаимодействуя со специфическими рецепторами (тиольными SH-группами) образуют нитрозотиолы, стимулирующие синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) внутри клетки. Эффект цГМФ обуславливает снижение концентрации цитозольного кальция и расслабление гладких мышечных клеток.

**С** | *Нитроглицерин п/язык 5—10 мг*  
1 р/сут

В настоящее время изучается возможность применения ЛС, используемых при бронхиальной астме, в купировании приступов ДСО. **Тербуталин** (агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов), как и **аминофиллин** (эуфиллин), увеличивает уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в гладких мышечных клетках сфинктера Одди и вызывает его расслабление. Агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов повышают выработку цАМФ, а аминофиллин угнетает процесс его разрушения. Представляется, что агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов и аминофиллин откроют новые возможности терапии при ДСО, главным образом в комбинации с нитратами.

Имеются сообщения об эффективном 3-месячном применении **синтетического препарата холецистокинина** для купирования болей при ДСО. Поскольку инъекция больших доз этого пептида может вызвать парадоксальную реакцию сфинктера Одди, при его использовании необходима осторожность: предложено назначение в форме носовых капель (по 2 капли перед приемом пищи из раствора, содержащего 1 мг холецистокинина в 1 мл растворителя). Это средство ждет клинической апробации.

Для купирования острых приступов боли применяют также **холиноблокаторы**.

**С** Платифиллин п/к 2—4 мг или  
Гиосцина бутилбромид в/м или  
в/в 20 мг **или**  
Метацина йодид п/к или в/м или  
в/в 5—20 мг

Для **предупреждения развития приступов** наиболее целесообразно пероральное применение **миотропных спазмолитиков** следующих групп: ингибиторов фосфодиэстеразы IV типа, блокаторов  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Препараты назначают курсами в течение 1—2 мес. Эффективность длительного (2-месячного) применения **дротаверина** при ДСО подтверждена в плацебо-контролируемых исследованиях.

**С** Дротаверина гидрохлорид внутрь  
40—80 мг 4 р/сут, 1—2 мес **или**  
Папаверина гидрохлорид внутрь  
40—60 мг 3—5 р/сут, 1—2 мес **или**  
Папаверина гидрохлорид внутрь  
**или** ректально в свечах 20—40 мг  
2—3 р/сут, 1—2 мес **или**  
Пинаверия бромид внутрь 50 мг 3—  
4 р/сут, 1—2 мес **или**  
Отилония бромид внутрь 40 мг 2—  
3 р/сут, 1—2 мес **или**  
Нифедипин внутрь 10—20 мг 3—4  
р/сут, 1—2 мес под контролем  
уровня артериального давления **или**  
Мебеверин внутрь 200—400 мг 2  
р/сут, 1—2 мес

Применение нейротропных спазмолитиков сопровождается большей частотой побочных эффектов.

Действие **гимекромона** напоминает биологические эффекты холецистокинина. Гимекромон оказывает избирательное спазмолитическое действие на

сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает давление в билиарной системе. Препарат практически не влияет на гладкие миоциты другой локализации, в частности кровеносной системы и кишечной мускулатуры.

**С** Гимекромон внутрь 200—400 мг 3  
р/сут, 1—2 мес

Существует предположение, что длительный прием препаратов, снижающих тонус сфинктера Одди, может в дальнейшем предотвращать развитие его стеноза.

На стадии клинического изучения находится метод инъекции ботулинического токсина в большой сосочек двенадцатиперстной кишки, что ведет к обратимому угнетению выделения ацетилхолина в холинергических мотонейронах сфинктера Одди.

## Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, однако оптимальные схемы лечения не разработаны, что может потребовать повторных курсов лечения по поводу рецидивов симптоматики дисфункции сфинктера Одди.

## Литература

1. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова. 1991; с. 225—7.
2. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001; с. 240—2.
3. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопро-

- сы терапии. *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 1: 1—4.
4. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. *Functional disorders of the biliary tract and pancreas.* *Gut* 1999; 45 Suppl. II: 1148—54.
  5. Kasper D.L. *Harrisons principles of internal medicine.* 14<sup>th</sup> ed. The MacGraw-Hill Companies, Inc., USA. 1998; p. 94—100.
  6. Stendal Ch. *Practical guide to gastrointestinal function testing.* Medtronic Syntectics. 1997; p. 240—7.



## Дюспаталин (мебеверина гидрохлорид) в терапии абдоминальной боли при патологии билиарного тракта

Нарушения двигательной функции желудочно-кишечного тракта и билиарной системы играют значительную роль в формировании не только болевого синдрома, но и большинства диспепсических расстройств.

Задача фармакотерапии боли в правом подреберье состоит в выборе фармакологического средства, избирательно воздействующего на билиарную систему и вызывающего минимум побочных эффектов.

Препаратом выбора в данном случае может быть **Дюспаталин** (мебеверин), действующий только на гладкомышечную клетку ЖКТ. Кроме того, показано, что мебеверин в 20—40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди [Lindner et al., 1963].

Ряд Российских постмаркетинговых исследований подтвердили эффективность Дюспаталина при билиарной патологии.

Клинические исследования О.Н. Минушкина и соавт. (2002) показали, что через 14 дней терапии Дюспаталином в дозе 200 мг 2 раза в сутки боли в животе полностью исчезли или значительно уменьшились у 86,6% больных, а метеоризм — у 91%. По данным ультразвукового исследования, мебеверин не оказывал влияния на сократительную функцию желчного пузыря, но уменьшал гипертонус

сфинктера Одди и гиперкинетическую дискинезию желчного пузыря.

Группа авторов под руководством А.А. Ильченко (2002) применяла Дюспаталин у 40 пациентов с желчнокаменной болезнью и после холецистэктомии в стандартной дозе. Через 7 дней в группе больных ЖКБ боли в правом подреберье уменьшились у 70%, через 14 дней полностью исчезли у 85%. В группе больных ПХЭС в течение первой недели клинический эффект был достигнут у 90% больных. По данным ЭГДС и компьютерной внутрижелудочной рН-метрии, в 70% случаев исчезал выявленный до начала исследования дуоденогастральный рефлюкс, что явилось причиной исчезновения диспепсических расстройств у этой группы больных.

Исследование В.А. Максимова и соавт. (2003) показал, что мебеверин в короткие сроки нормализует моторную функцию билиарного тракта, моторику сфинктеров и сократительную способность желчного пузыря, что приводит к купированию болей в животе, метеоризма, запоров и диареи. Кроме того, мебеверин положительно влияет на основные показатели и соотношение компонентов желчи и может эффективно использоваться в комплексе мер, направленных на снижение литогенности желчи.

Преимуществами Дюспаталина являются:

- избирательное действие на гладкую мускулатуру ЖКТ;
- двойной механизм действия (устраняет спазм, блокируя натриевые каналы, и препятствует развитию атонии путем блокады кальциевых депо и ограничения выхода калия из клетки);
- современная галеническая форма (микросферы, покрытые кислотоустойчивой оболочкой, с постепенным высвобождением действующего вещества);
- высокая безопасность (показан самому широкому кругу пациентов — лицам с глаукомой, аденомой предстательной железы, больным с нарушениями в сердечно-сосудистой системе);
- быстрое наступление эффекта (20 — 30 мин) при пероральном приеме;
- эффективность при двукратном приеме в сутки.

В мире Дюспаталин является базовым миотропным спазмолитиком, благодаря своей селективности действия на гладкие мышечные клетки ЖКТ и сфинктера Одди, и назначается 6,5 миллионам пациентов ежегодно.

Препарат Дюспаталин (мебеверина гидрохлорид) является оригинальным препаратом компании “Солвей Фарма”.

## Рак поджелудочной железы

### Указатель описаний ЛС

#### Антациды

#### Антигистаминные

#### Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина

#### Глюкокортикоиды

#### Ионообменные смолы:

Колистирамин 790

#### НПВС:

Ацетилсалициловая кислота 731

Парацетамол  
(ацетаминофен) 877

#### Опиоиды:

Кодеин 835

Морфин 835

#### Препараты панкреатических ферментов:

Панкреатин 873

Мезим форте 844

Мезим форте 10000 845

#### Психотропные ЛС:

Фенобарбитал

#### Цитостатики:

Доксорубицин

Митомицин

Семустин\*

Стрептозоцин

Фторурацил

**Рак поджелудочной железы (ПЖ)** — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани ПЖ.

### Эпидемиология

Рак ПЖ является одной из наиболее частых причин смерти после рака легких, толстой кишки и молочной железы. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости раком ПЖ.

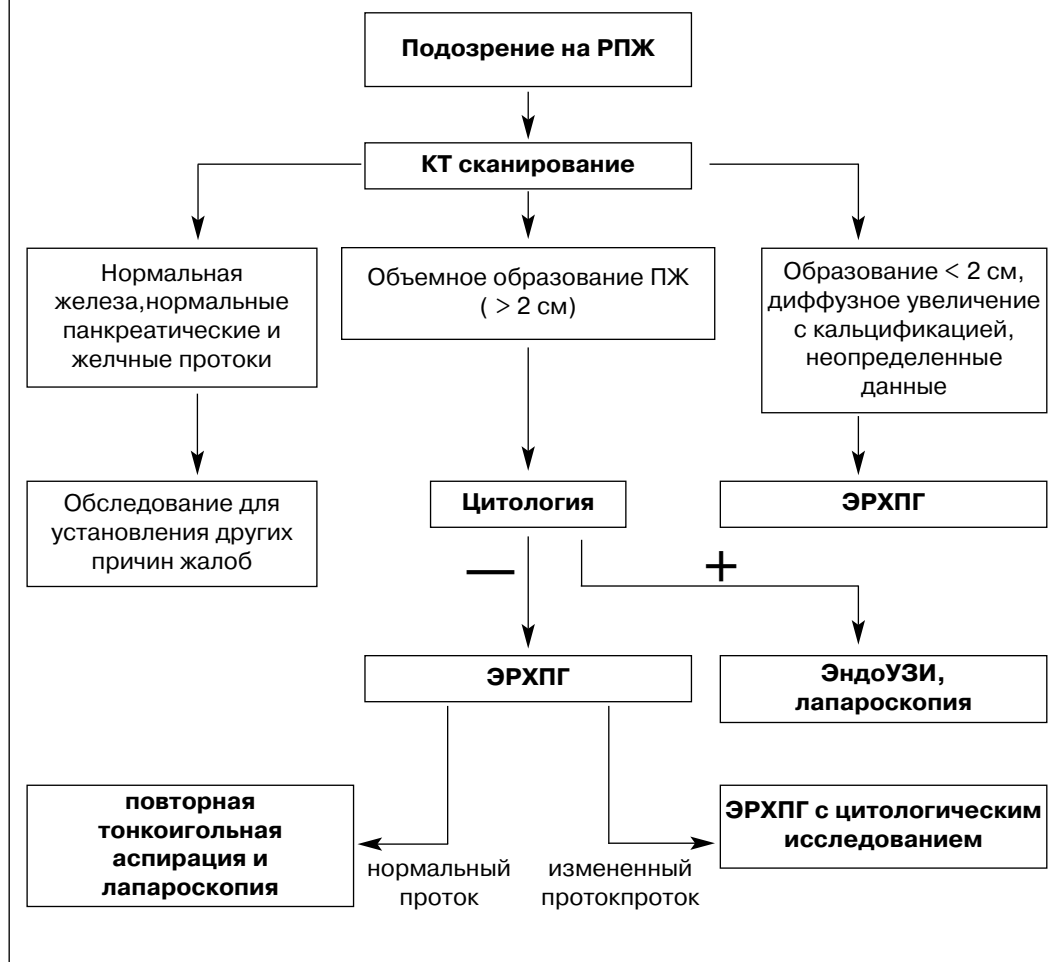
Заболеваемость раком ПЖ составляет около 9,5—11 на 100 000 населения в год и зависит от возраста, пола и расовой принадлежности. Заболевание возникает в среднем в возрасте 55 лет, у мужчин в 1,5—2 раза чаще, чем у женщин. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди коренного населения Гавай, маори из Новой Зеландии, наиболее низкая — среди населения Нигерии и Индии. Рак ПЖ встречается чаще у городских, чем у сельских жителей, независимо от их социального положения.

### Этиология и патогенез

**Курение** повышает риск заболевания в 2—10 раз, в зависимости от количества выкуриваемых сигарет. Риск повышается при употреблении большого количества **животного жира** и мяса, особенно в сочетании с чрезмерным приемом **алкоголя**. Это связывают с усиленным освобождением **холецистокинина**, который вызывает гиперплазию ПЖ. Возможно, риск развития рака ПЖ повышается при приеме **алкоголя per se** и длительном приеме больших количеств кофе. Не доказана связь рака ПЖ и **хронического панкреатита**, за исключением **наследственного панкреатита**. Заболеваемость отчетливо связана с развитием сахарного диабета за 2 года и более до появления опухоли. Имеются данные о хромосомных нарушениях при раке ПЖ — появление онкогена C-Ki-ras.

Первичный рак ПЖ в 75% случаев представлен аденокарциномой из клеток протоков. Опухоль ис-



**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ****при подозрении на опухоль поджелудочной железы**

ходит из головки ПЖ в 60% случаев, из тела — в 13%, из хвоста — в 5%, в 21% наблюдается множественная опухоль. К моменту установления диагноза в 14% случаев опухоль находится в пределах ПЖ, в 12% случаев возникает метастазирование в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и примерно у 2/3 пациентов наблюдаются отдаленные метастазы. Метастазирование происходит в печень, регионарные ЛУ (верхние и задние панкреатикодуоденальные), брюшину,

легкие и плевру (в порядке снижения частоты).

В ПЖ, помимо самой опухоли, наблюдаются очаги кровоизлияний и жирового некроза, при обструкции протоков — атрофия долек и расширение протоков.

Кроме аденокарциномы протоков может наблюдаться **гигантоклеточная карцинома** (карциносаркома: гигантские клетки причудливой формы, саркоматозные клетки, наблюдаются эпи-

телиальные железы и муцин; продолжительность жизни пациентов составляет в среднем около 2 мес), **аденосквамозный рак** (равное соотношение железистых и плоских клеток; дает среднюю продолжительность жизни для рака ПЖ), **микроаденокарцинома** (прослойки клеток с одинаковыми овальными ядрами и бледной цитоплазмой, напоминающие карциноидную опухоль; продолжительность жизни низкая), **слизистая цистаденокарцинома** (высокодифференцированные клетки, содержащие избыточное количество муцина; прогноз обычно хороший). **Цистаденокарцинома** возникает вследствие злокачественной дегенерации слизистой цистаденомы, чаще наблюдается у женщин, может достигать больших размеров. Продолжительность жизни обычно большая, даже без проведения резекции.

### Клинические признаки и симптомы

Симптомы заболевания возникают поздно: к этому времени у 90% пациентов опухоль распространяется за пределы органа, имеются **метастазы в регионарные ЛУ**, или **отдаленные метастазы**. Интенсивные **боли** в животе, обычно в эпигастриальной области, иррадиирующие в спину, которые облегчаются при наклоне вперед (поза плода), при первичном обследовании наблюдаются в 50—80% случаев. Боль усиливается при приеме пищи и иногда напоминает боль при язвенной болезни. Среди впервые обратившихся за медицинской помощью пациентов **желтуха** выявляется у 30—65%, у 10—30% она служит единственным симптомом. Желтуха возникает обычно через несколько месяцев после появления боли и прогрессивно нарастает, од-

нако у 10% пациентов на ранней стадии заболевания наблюдаются спонтанные колебания интенсивности желтухи. Наиболее часто она наблюдается при опухолях головки ПЖ, однако ее развитие отмечается в 20—50% случаев рака тела или хвоста ПЖ вследствие метастазов в печень или обструкции желчных протоков увеличенными ЛУ. К моменту постановки диагноза у 90% пациентов отмечается **потеря массы тела** (более 10%), кроме того, возможны анорексия, тошнота, **вздутие живота**, **необъяснимые тромбозы, флебиты, депрессия**.

При физикальном исследовании обычно не обнаруживают никаких изменений. Чаще всего могут наблюдаться желтуха, гепатомегалия, пальпирующийся желчный пузырь, резистентность в эпигастриальной области. Опухоли тела и хвоста ПЖ обычно проявляются отдаленными метастазами: гепатомегалия, увеличение надключичных ЛУ, асцит.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Предварительный диагноз можно поставить в следующих случаях: при недавнем появлении необъяснимого происхождения **боли** в верхней половине живота или верхней части поясницы отсутствие объективных изменений желудочно-кишечного тракта, при подпеченочной желтухе; необъяснимой **потере более 10% массы тела**, возникновении острого панкреатита неясного происхождения в возрасте старше 50 лет; необъяснимом (отсутствиеотягощенной наследственности, избыточной массы тела, приема стероидных препаратов в анамнезе) быстром развитии **сахарного диабета** у пациента в возрасте старше 50 лет.

Типичные лабораторные показатели обычно не изменены. В 10% случаев воз-

можно повышение уровня амилазы, липазы, панкреатической рибонуклеазы, ингибитора трипсина и эластазы-1. При обтурации желчных протоков или метастазах в печень повышаются уровень ЩФ и билирубина.

В 25—50% случаев отмечается **гипергликемия**. **Опухолевые маркеры** (CA 19-9, CA-242, CA 50, DU-PAN-2, SPAN-1, PCAA, карциноэмбриональный антиген, панкреатический онкофетальный антиген) не позволяют выявлять локальный рак ПЖ без метастазов, их уровень повышается при опухолях другой локализации. Тем не менее эти маркеры можно использовать для дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным поражением ПЖ, а также для оценки прогрессии опухоли. Наиболее часто для установления диагноза используют трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и **компьютерную томографию (КТ)**. Эти исследования позволяют поставить точный диагноз в 85—95% случаев, в частности подтвердить неоперабельность опухоли. При УЗИ можно обнаружить плотное гомогенное образование с неровным контуром и небольшим количеством внутренних эхосигналов и расширение протока ПЖ. **Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** позволяет установить локализацию обструкции желчных протоков или протоков ПЖ, однако рак не дает патогномоничных изменений на ЭРХПГ, а у 2,5—12% пациентов наблюдается нормальное строение протоков. **Ангиография** позволяет оценить операбельность опухоли. **Эндоскопическое УЗИ** оказывает большую помощь в диагностике рака, обладая более высокой разрешающей способностью, чем трансабдоминальное исследование, а также позволяет провести прицельную биопсию ПЖ. В 90% случаев удается четко визуализиро-

вать все отделы ПЖ. Этот метод обладает высокой чувствительностью при диагностике опухолей небольшого размера (менее 20 мм). Применение цветного доплеровского режима значительно повышает возможности обнаружения инвазии сосудов: чувствительность выявления инвазии артерий достигает 87%, что приближается к чувствительности ангиографии. Диагноз может быть подтвержден с помощью чрескожной тонкоигльной биопсии опухоли под контролем УЗИ или КТ или **биопсии метастазов в печени**. Если есть серьезные подозрения на наличие рака ПЖ, но прочие методики дали отрицательный результат, может быть проведена диагностическая лапаротомия (см. рисунок). Функциональные тесты определяют снижение объема секреции ПЖ при нормальной концентрации бикарбонатов и ферментов. Проведение **цитологического исследования или биопсии иглой Tru-cut** обязательно, если встает вопрос о неоперативном лечении.

**Осложнения.** Опухоли головки ПЖ вызывают **обтурационную желтуху**, при этом может пальпироваться желчный пузырь (**симптом Курвуазье**). Опухоли тела и хвоста обтурируют селезеночную вену, приводя к **спленомегалии, варикозному расширению вен пищевода и желудка, желудочно-кишечным кровотечениям**.

## Общие принципы лечения

При локализации опухоли в головке ПЖ проводят панкреатодуоденэктомию. Тотальная панкреатэктомия не дает каких-либо преимуществ. Радикальное лечение показано в первую очередь пациентам в возрасте до 70 лет, при небольших размерах опухоли (до 3 см), в отсутствие признаков локального распространения и

инвазии сосудов, отдаленных метастазов.

Продолжительность жизни повышает адъювантная терапия **5-фторурацилом** в сочетании с лучевой терапией. В качестве монотерапии также эффективны **митомидин, стрептозоцин, доксорубин и семустин\***, с помощью которых удается достичь положительной реакции у 15—28% пациентов. При неоперабельной опухоли, наличии или угрозе желтухи, гастродуоденальной непроходимости, а также если предполагаемая продолжительность жизни составляет более 7 мес, выполняют наложение желчного и/или желудочного шунта. Если предполагаемая продолжительность жизни составляет 1—2 мес, показано эндоскопическое введение протеза (стен-та) в желчные протоки. Установка **эндопротеза** вместо хирургического шунтирования также показана пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, лицам старческого возраста. Это позволяет уменьшить число осложнений и снизить смертность. Использование новых расширяемых стентов из металлической сетки позволяет увеличить сроки нахождения стента, снижает частоту возникновения **холангита**. Предоперационное **дренирование желчных протоков** для уменьшения холестаза не увеличивает продолжительность жизни. Рост первичной опухоли можно ограничить с помощью интраоперационной электронно-лучевой терапии, имплантации  $^{125}\text{I}$  или  $^{192}\text{Ir}$ .

Боли низкой интенсивности можно купировать приемом **аспирина** или **парацетамола**. Боли средней интенсивности можно облегчить назначением пероральных **наркотических анальгетиков (кодеин, морфин)**, к которым можно добавить антигистаминные препараты. Чрескожная или открытая **блокада чревного сплетения** позволяет купировать боль на 4—6 мес, ее можно выполнять повторно,

хотя эффективность последующих процедур более низкая. Для купирования боли применяют также подкожное, внутривенное, эпидуральное или интратекальное введение наркотических анальгетиков. В качестве симптоматического лечения можно использовать **антацидные препараты, блокаторы  $\text{H}_2$ -рецепторов, препараты ферментов ПЖ**, иногда — небольшие дозы **кортикостероидов**. Для купирования зуда, связанного с желтухой, может быть назначен **колестирамин** или **фенобарбитал**.

## Прогноз

При нелеченом раке ПЖ продолжительность жизни составляет 9—18 мес. После резекции опухоли годовая выживаемость составляет от 40 до 78%, 5-летняя выживаемость — 0—30%, в среднем — 8%. Оперативное вмешательство при **цистаденокарциноме** обеспечивает 5-летнюю 65% выживаемость. После **панкреатодуоденэктомии** по поводу опухоли головки ПЖ 5-летняя выживаемость составляет 10%.

## Литература

1. Russell R.C.G. Carcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. In: Misiewicz J.J., Pounder R.E., Venables C.W., editors. *Diseases of the gut and pancreas*. London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna: Blackwell scientific publication. 1994; v. 1, p. 465—76.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998; 115: 763—4.
3. AGA Technical Review: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998; 115:765—76.

4. Cello J.P. Pancreatic cancer. In: Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H., editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology /diagnosis/management* 6th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders company A division of Harcourt Brace & Company. 1998; p. 863—870.
5. Neoptolemos J.P., Lemoine N.R., editors. *Pancreatic cancer: molecular and clinical advances*. Oxford, London, Edinburgh, Cambridge, Carlton: Blackwell science ltd. 1996; p. 863—70.

# Глава 32. Заболевания печени

<b>Острые вирусные гепатиты</b>	<b>390</b>
Острый вирусный гепатит А	392
Острый вирусный гепатит В	394
Острый вирусный гепатит С	395
Острый вирусный гепатит В+D	397
Острый вирусный гепатит Е	398
<b>Хронические вирусные гепатиты</b>	<b>399</b>
Хронический гепатит В	399
Хронический гепатит С	401
Хронический гепатит D	403
<b>Алкогольная болезнь печени</b>	<b>407</b>
Стеатоз печени	408
Алкогольный гепатит	409
Алкогольный цирроз печени	413
<b>Неалкогольный стеатогепатит</b>	<b>418</b>
<b>Лекарственные поражения печени</b>	<b>423</b>
<b>Аутоиммунный гепатит</b>	<b>433</b>
<b>Первичный билиарный цирроз</b>	<b>440</b>
<b>Дефицит <math>\alpha_1</math>-антитрипсина</b>	<b>444</b>
<b>Гемохроматоз</b>	<b>447</b>
<b>Болезнь Вильсона</b>	<b>453</b>
<b>Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния</b>	<b>459</b>
Гепатоцеллюлярная карцинома	459

История изучения заболеваний печени насчитывает несколько веков, но как самостоятельная отрасль медицины гепатология сформировалась лишь в последние три десятилетия. 90-е гг. минувшего столетия и первые годы нынешнего ознаменовались значительными успехами этиотропной терапии болезней печени. Это в первую очередь относится к вирусным гепатитам, лечение которых сегодня не только позволяет предотвратить развитие таких грозных осложнений, как цирроз и рак печени, но и у многих пациентов полностью элиминировать возбудитель, приводя к выздоровлению. Внедрение в клиническую практику пегилированных интерферонов и ингибиторов репликации вирусов гепатитов В и С в несколько раз повысило шансы на успех противовирусной терапии. Нельзя сбрасывать со счетов и препараты патогенетического действия, занимающие особое место при лечении заболеваний печени с неизвестной этиологией, в первую очередь аутоиммунного гепатита.

Важно отметить смену направленности современной фармакотерапии от эмпирической к доказательной. С этим связано описание в главе, посвященной заболеваниям печени, относительно небольшого числа лекарственных средств, каждое из которых, однако, подтвердило свою эффективность в клинических исследованиях. Естественно, наука и клиническая практика не стоят на месте — создаются и регистрируются новые препараты, остаются в истории малоэффективные методы лечения. Обновлению наших знаний, в том числе и в такой динамично развивающейся области знаний, как гепатология, будут способствовать следующие издания руководства.

## Острые вирусные гепатиты

### Указатель описаний ЛС

#### Аналоги нуклеотидов:

Рибавирин 912

#### Вакцины:

Вакцина для профилактики гепатита А

Вакцина для профилактики гепатита В

#### Иммуноглобулины:

Иммуноглобулин против гепатита В человека 773

#### Интерфероны:

$\alpha$ -интерферон

Рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2a

*Роферон-А* 919

Пегинтерферон  $\alpha$ -2a

*Пегасис* 882

#### Другие ЛС:

Фитопрепараты

*Гепатофальк планта* 754

*Лив 52* 804

**Острый вирусный гепатит (ОВГ)** — острое заболевание печени вирусной этиологии, характеризующееся воспалительно-некротическими изменениями портальных трактов и внутридольковой паренхимы.

### Классификация

ОВГ может являться как самостоятельной нозологической формой (гепатиты А, В, С, D, E), так и синдромом при генерализованных вирусных инфекциях (герпетической, аденовирусной, инфекционном мононуклеозе и др.).

По **механизму заражения и характеру течения** ОВГ могут быть разделены на две группы: 1) с фекально-оральным механизмом передачи (гепатиты А, E, возможно F), протекающие без формирования вирусоносительства и 2) передающиеся парентеральным путем (гепатиты В, D, C); последние обладают склонностью к развитию хронической формы.

По **клиническому течению** выделяют самоограничивающийся (циклический) и молниеносный (фульминантный) гепатиты.

### Самоограничивающийся (циклический) гепатит

Клиническая картина варьирует от субклинических до тяжелых форм.

- Независимо от этиологии заболевания характерно его начало с продромальных симптомов: астении, снижение аппетита, тошнота, рвота, тяжесть в правом подреберье, изменения стула. Гриппоподобный синдром, кожная сыпь, артралгии, миалгии наблюдаются преимущественно у больных ОВГ В. Длительность этого периода составляет 7—10 дней.
- Выраженность указанных симптомов уменьшается с появлением желтухи, которой предшествует потемнение мочи. В крови повышается концентрация аланинаминотрансферазы (АлАТ)

и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в 10—100 раз, билирубина в 2—10 раз, наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом или без него. Показатели синтетической функции печени (уровень альбумина, протромбиновое время), а также уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) остаются в пределах нормы.

- Фаза реконвалесценции длится от 1 до 6 (иногда до 12) мес и сопровождается резидуальными астеновегетативными и диспепсическими симптомами. В отсутствие нормализации клинико-лабораторных показателей в течение 3 мес заболевание рассматривают как ОВГ затяжного течения.
- Лечение заключается в ограничении физической нагрузки, исключении алкоголя, ограничении употребления жиров в пищу. Специфической терапии обычно не требуется (кроме случаев ОВГ С).
- Характеризуется быстрым нарастанием печеночной (желтуха, энцефалопатия, коагулопатия, асцит) и полиорганной (респираторный дистресс-синдром взрослых, артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца, гепаторенальный синдром) недостаточности, септических осложнений.
- При лабораторном исследовании выявляют тяжелую коагулопатию, лейкоцитоз, гипонатриемию, гипокалиемию, гипогликемию. Уровни билирубина и трансаминаз значительно повышены, однако при нарастании печеночной недостаточности уровень трансаминаз может снижаться.
- Летальность при фульминантных (молниеносных) формах ОВГ составляет около 60%. К наиболее частым причинам смерти относятся отек мозга, инфекционные осложнения, желудочно-кишечные кровотечения.
- Требуется проведение интенсивных лечебных мероприятий:
  - при печеночной энцефалопатии — применение лактулозы;
  - при отеке мозга (требуется мониторинг внутричерепного давления) — полный покой, введение маннитола, принудительная гипервентиляция;
  - при метаболических расстройствах (гиповолемия, ацидоз, алкалоз, гипоксемия) — введение соответствующих электролитных растворов, оксигенотерапия;

### Фульминантный (молниеносный) гепатит

Отражает острый массивный лизис инфицированных клеток с ускоренной элиминацией вируса на фоне чрезмерно выраженного иммунного ответа. Развивается в течение 2—8 нед от начала ОВГ. Данные о частоте развития фульминантного (молниеносного) гепатита в зависимости от этиологии представлены ниже (См. табл. 32.1).

**Таблица 32.1 Частота развития фульминантного (молниеносного) острого вирусного гепатита**

Вирус	Частота развития, %
Гепатита А (ВГА)	0,1
Гепатита В (ВГВ)	1—2
Гепатита С (ВГС)	0,1
Гепатита В в сочетании с вирусом гепатита D (ВГВ + коинфекция ВГD)	5
Гепатита В при вторичном присоединении вируса гепатита D (ВГВ + суперинфекция ВГD)	17



- при коагулопатии — инфузии плазмы, тромбоцитарной массы, применение ингибиторов протонной помпы;
- при почечной недостаточности — введение допамина, гемодиализ, гемофильтрация;
- при септических осложнениях — антибиотики широкого спектра действия;
- в отсутствие эффективности терапевтических мероприятий — трансплантация печени.

### Холестатический гепатит

Наиболее часто развивается при инфекции, вызванной ВГА (ВГА-инфекции).

Характерный клинический синдром — выраженная желтуха, сохраняющаяся в течение 2—5 мес и сопровождающаяся

зудом, а у многих пациентов также лихорадкой, анорексией и диареей.

В крови значительно повышены концентрации билирубина и ЩФ, в то время как активность трансаминаз умеренная и обычно нормализуется до разрешения холестаза. Прогноз при этой форме заболевания, как правило, благоприятный.

Для уменьшения зуда и ускорения разрешения холестаза применяют урсодезоксихолевую кислоту и холестирамин.

### Рецидивирующий гепатит

Основной этиологический фактор — ВГА. На фоне заболевания или после выздоровления повторно появляются клинико-лабораторные признаки, наблюдающиеся в остром периоде. Заканчивается выздоровлением.

## Острый вирусный гепатит А

### Эпидемиология

Источником заражения служит больной ОВГ А. ВГА выделяется в течение 1—2 нед преджелтушного периода и по меньшей мере 1 нед желтушного периода. Механизм передачи преимущественно фекально-оральный, хотя описаны случаи заражения парентеральным и половым путем. Вертикальная передача не установлена.

Восприимчивость к инфекции высокая. В странах Восточной Европы заболеваемость составляет в среднем 250 случаев на 100 000 населения в год, повышаясь в осенне-зимний период. ОВГ А регистрируется спорадически, в виде вспышек

или эпидемий, возникающих в развивающихся странах с периодичностью от 4 до 5 лет. Инкубационный период в среднем составляет 30 дней (от 5 до 15 дней).

### Этиология и патогенез

Возбудитель — безоболочечный РНК-содержащий вирус из группы *Picornaviridae* диаметром 27—30 нм.

Из пищеварительного тракта вирус попадает в гепатоциты, где реплицируется и выделяется с желчью. Повидимому, ВГА не оказывает выраженного цитотоксического действия, и патогенез заболевания обусловлен Т-клеточным иммунным ответом и реак-

циями антителозависимой клеточной цитотоксичности.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

У детей в 90% случаев ОВГ А протекает субклинически, часто под маской **гастроэнтерита**, в то время как у взрослых — преимущественно в манифестной форме. В продромальном периоде возможно появление лихорадки, кореподобной или уртикарной сыпи, хотя частота внепеченочных проявлений относительно низка. Появление желтухи сопровождается улучшением самочувствия. Для ОВГ А типичны **холестатические** и **рецидивирующие формы**.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Основой лабораторной диагностики являются серологические методы. В крови и кале в остром периоде методом может быть обнаружен антиген ВГА (НААg), однако для клинической практики существенно большее значение имеет определение **анти-НАV класса IgM**, которые появляются в начале продромального периода и сохраняются на протяжении 3—6 мес (иногда до 12 мес) после исчезновения желтухи. **Анти-НАV класса IgG** обеспечивают стойкий иммунитет и сохраняются пожизненно.

---

### Основные принципы лечения и профилактики

---

Лечения обычно не требуется. Неспецифические меры профилактики включают изоляцию больных и кон-

тактировавших с ними на протяжении 2 нед преджелтушного и 1 нед желтушного периода, мытье рук, дезинфекцию предметов, которыми пользуется пациент, кулинарную обработку пищи.

Проводят тотальную **вакцинацию** инактивированной вакциной против ВГА в областях с высоким уровнем заболеваемости и в группах риска в областях с низким уровнем заболеваемости. У взрослых обычно применяют **двухэтапную вакцинацию** по 1440 ELISA Units (EU) с перерывом 6—12 мес. Детям старше 2 лет вакцинацию проводят в **три этапа** — 360 EU с перерывом 1 и 6—12 мес или в **два этапа** — 720 EU с перерывом 6—12 мес. Профилактическая эффективность составляет 95—100%, иммунитет сохраняется в течение 5—10 лет.

Пассивная иммунизация сывороточным иммуноглобулином показана лицам, контактировавшим с больным ОВГ А. Режим дозирования: 0,02 мл/кг иммуноглобулина вводят в дельтовидную мышцу не позднее 14-го дня после контакта с больным. Эффективность составляет 100% при введении до контакта и 80—90% при введении в течение 6 дней после контакта. Возможна комбинация активной и пассивной иммунизации.

---

### Прогноз

---

Длительность заболевания составляет в среднем 6 нед. Как правило, больные выздоравливают без специального лечения. Возможность перехода инфекции в хроническую форму не доказана. Имеются отдельные сообщения о пусковой роли ВГА в развитии аутоиммунного гепатита.

## Острый вирусный гепатит В

### Эпидемиология

Инфицированность населения наиболее высока в странах Южной и Западной Африки и Юго-Восточной Азии (достигает 15—30%). Для заражения достаточно минимальных количеств крови или других биологических жидкостей, содержащих ВГВ. **Пути передачи:** парентеральный — переливание крови, инвазивные исследования, гемодиализ; нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (татуировки, акупунктура, пользование общими зубными щетками); половой, вертикальный, перинатальный. Инфицирование плода в III триместре беременности почти закономерно, особенно при наличии у матери е-антигена ВГВ (HBeAg). Инкубационный период составляет в среднем 60—90 дней (иногда от 15 до 180 дней).

### Этиология и патогенез

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм из семейства *Hepadnaviridae*. Липопротеидная оболочка содержит поверхностный антиген (HBsAg), в структуру нуклеокапсида входят ДНК, ДНК-полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (HBcAg) и его секретируемая субъединица HBeAg.

ВГВ не оказывает прямого цитопатического действия на гепатоциты; ведущая роль в патогенезе повреждения печени принадлежит **Т-клеточным иммунным реакциям**. ВГВ обладает способностью к репликации в мононуклеарных фагоцитах. Внепеченочные проявления инфекции (кожная сыпь, артралгии, гломерулонефрит, миокардит, узелковый

периартериит и др.) представляют собой **иммунокомплексные синдромы**.

### Клинические признаки и симптомы

В продромальной фазе нередко наблюдается синдром, подобный сывороточной болезни. В целом ОВГ В протекает более тяжело и длительно по сравнению с гепатитом А. Желтуха при самоограничивающейся форме сохраняется около 4 нед. Рецидивирующие и холестатические варианты встречаются редко.

Риск развития фульминантного (молниеносного) гепатита при острой ВГВ-инфекции составляет около 1%, при инфицировании мутантным по пресcore-области вирусом, а также ко- или суперинфекции ВГА, ВГD, ВГC он повышается.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основой лабораторной диагностики являются серологические методы.

HBsAg определяется в крови в период от 2 нед до 2 мес до появления симптоматики и сохраняется от нескольких дней до 2—3 мес (если происходит элиминация вируса). Вместо HBsAg появляются антитела к HBsAg (анти-HBs), свидетельствующие о формировании иммунитета.

HBeAg — маркер репликации — появляется до развития синдрома цитолиза. В фазе реконвалесценции его исчезновению сопутствует появление антител к HBeAg (анти-HBe). При инфицировании пресcore-мутантным HBeAg не секретируется.

HBsAg выявляется только в ткани печени методом иммунофлюоресценции. Антитела к HBsAg (анти-HBc) класса IgM служат показателем острой инфекции, появляются одновременно с манифестацией болезни и сохраняются до 1 года. После элиминации вируса еще в течение нескольких лет определяются анти-HBc класса IgG (у носителей они являются постоянно).

HBV ДНК — наиболее чувствительный показатель репликации; выявляется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови и ткани печени.

### Основные принципы лечения и профилактики

По показаниям проводят иммунопрофилактику с помощью рекомбинантной дрожжевой вакцины, которая содержит HBsAg; эффективность вакцинации составляет 85—95%. Перед вакцинацией необходимо провести исследование для выявления маркеров ВГВ. Вакцину вводят в дельтовидную мышцу в дозе 10—20 мкг для взрослых и 2,5—10 мкг для детей. Вакцинацию проводят в три этапа с интервалом 1 и 6 мес. При сохранении высокого риска

инфицирования ревакцинацию осуществляют каждые 5—7 лет.

У лиц, контактировавших с больным, и у новорожденных от матерей-носительниц применяют сочетанное введение вакцины и анти-HBV-иммуноглобулина (препарат сывороточного иммуноглобулина с повышенным титром анти-HBs). Профилактический эффект комбинации превышает 95%. Режим дозирования: для взрослых — 0,04—0,07 мг/кг иммуноглобулина в дельтовидную мышцу, одномоментно вакцинация по стандартной схеме; для новорожденных — 0,5 мл иммуноглобулина в переднебоковую часть бедра, вакцину вводят контралатерально.

### Прогноз

Наличие HBsAg в крови в течение более 6 мес после дебюта ОВГ В, как правило, свидетельствует о формировании персистенции вируса, которая наблюдается у 90—98% новорожденных, 50% детей младшего возраста и 5—8% взрослых. Персистенция ВГВ может протекать в виде **бессимптомного носительства** (латентная ВГВ-инфекция), **хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы**, а также проявляться системной иммунокомплексной патологией.

## Острый вирусный гепатит С

### Эпидемиология

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), широко распространена по всему миру: распространенность ВГС-инфекции среди населения Земли, оцененная на основании результатов серологических исследований, со-

ставляет в среднем 1,9%. Наиболее значимые пути заражения — переливание крови и ее компонентов, инъекции (особенно использование общих шприцев и игл при внутривенном введении наркотиков), гемодиализ, трансплантация органов. Роль полового, вертикального и перинатального путей заражения незначительна. Инкубационный период со-

ставляет в среднем 50 дней от 15 до 160 дней).

### Этиология и патогенез

Возбудитель — покрытый оболочкой РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм, относящийся к семейству *Flaviviridae*. Вирус характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обуславливает значительную изменчивость ВГС и возможность одновременного инфицирования вирусами разных типов.

В качестве основных механизмов повреждения печени при ВГС-инфекции рассматривается **прямое цитотоксическое действие и иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов**; последнее, по-видимому, преобладает. Вирус реплицируется также в мононуклеарных фагоцитах.

### Клинические признаки и симптомы

Большинство случаев ОВГ С протекает бессимптомно. Развитие желтухи наблюдается только в 25% случаев. Повышение активности трансаминаз обычно умеренное (менее чем в 15 раз по сравнению с нормальным уровнем). Фульминантные формы крайне редки.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основой лабораторной диагностики являются серологические методы.

НСV РНК — самый ранний маркер репликации вируса, определяемый с помощью ПЦР спустя несколько недель после заражения (в качестве метода стандартной диагностики не применяется). Антитела к ВГС (анти-НСV) определяют иммуноферментным методом (в настоящее время используют диагностику III поколения), для подтверждения применяют рекомбинантный иммуноблоттинг. У 35% больных анти-НСV появляются спустя 3—6 мес после инфицирования, в острую фазу болезни наблюдается феномен “серологического окна”. При выздоровлении анти-НСV сохраняются длительно. Антитела могут отсутствовать у пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

### Основные принципы лечения и профилактики

Вакцина против ВГС находится в стадии разработки. При ОВГ С ввиду высокой частоты перехода в хроническую форму показан  $\alpha$ -интерферон.

**А** | Интерферон 3—6 МЕ 3 раза в неделю **или** ежедневно, 3—6 мес

Имеются также данные об эффективности комбинированной терапии  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином.

### Прогноз

В 75—85% случаев инфекция приобретает хроническое течение. Отрицательный результат теста на НCV РНК нельзя рассматривать в качестве доказательства полной элиминации вируса.

## Острый вирусный гепатит В+D

### Эпидемиология

Распространенность вирусоносительства, пути передачи инфекции, вызванной сочетанием ВГВ и вируса гепатита D (ВГD), а также группы риска сходны. Перинатальное заражение ВГD наблюдается нечасто. Эндемичными по ВГD районами являются средиземноморские страны, Тайвань, юг Индии, некоторые районы Африки, Ближнего Востока, Южной Америки. Одновременное заражение ВГВ и ВГD (коинфекция) или суперинфекция ВГD на фоне ВГВ приводит к развитию ОВГ В+D. Инкубационный период при коинфекции такой же, как при ОВГ В, при суперинфекции — 4—7 нед.

### Этиология и патогенез

Возбудитель — ВГD — неполный РНК-содержащий вирус, для проявления патогенности которому требуется хелперная функция ВГВ. Гепатотропность вируса создается при помощи оболочки, состоящей из HBsAg. Репликация ВГD происходит только в гепатоцитах.

### Клинические признаки и симптомы

Течение коинфекции обычно самоограничивающееся. Для продромального периода характерны боли в правом подреберье, артралгии, лихорадка. Типичен второй пик подъема активности транс-

аминаз на 15—32-й день болезни (активность АсАТ превышает активность АлАТ). Суперинфекция часто проявляется признаками декомпенсации хронического заболевания печени, отечно-асцитическим синдромом.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основой лабораторной диагностики являются серологические методы. С целью диагностики ВГD-инфекции у HBsAg-позитивных лиц наиболее широко используют антитела к ВГD класса IgM. HDAg и HDV РНК в клинической практике исследуют реже. ВГD подавляет репликацию ВГВ, поэтому в крови у таких пациентов обычно не обнаруживают HBeAg и HBV ДНК, а титр HBsAg может существенно снижаться.

### Основные принципы лечения и профилактики

Иммунопрофилактика сводится к предупреждению инфицирования ВГВ.

### Прогноз

При сочетанной инфекции вероятность перехода заболевания в хроническую форму аналогична таковой при изолированной ВГВ-инфекции. У 2/3 пациентов с суперинфекцией наблюдается персистенция обоих вирусов с развитием или ускорением прогрессирования хронического заболевания печени.

## Острый вирусный гепатит E

### Эпидемиология

Преобладает водный путь передачи, хотя возможно и парентеральное заражение. Районы, эндемичные по ОВГ E: Дальний Восток, Юго-Восточная Азия, Центральная Америка. Постинфекционный иммунитет недостаточно напряженный, возможна реинфекция. Инкубационный период составляет в среднем 40 дней (от 17 до 75 дней).

### Этиология и патогенез

Возбудитель — РНК-содержащий вирус. В состав вирусной частицы входят структурные белки, РНК-полимераза, геликаза, цистеинпротеаза, метилтрансфераза. Репликация происходит только в гепатоцитах.

Патогенез сходен с таковым при ОВГ A.

### Клинические признаки и симптомы

ОВГ E развивается преимущественно в возрасте 20—40 лет. Частота желтушных форм приближается к 100%, однако описаны и субклинические формы. Активность трансаминаз достигает максимума уже в первые часы болезни. У беременных в III триместре наблюдается высокая (20—25%) частота развития фульминантного гепатита. Внепеченочные проявления редки.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основой лабораторной диагностики являются серологические методы. Призна-

ком ОВГ E является наличие анти-HEV класса IgM и/или HEV РНК в крови. Анти-HEV класса IgM выявляются в течение 6—24 нед после начала болезни, а анти-HEV класса IgG обнаруживаются через 2 нед от начала болезни и сохраняются до 20 мес.

### Основные принципы лечения и профилактики

Профилактика заключается в основном в предотвращении загрязнения пищевых источников. Иммунопрофилактика не разработана.

### Прогноз

Симптомы заболевания разрешаются в течение 2 нед и более; длительное течение характерно для холестатических форм. Хроническое вирусоносительство не доказано. Общая летальность при ОВГ E составляет 1—2%, у беременных в III триместре — 25%.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей*. М.: М-Вести, 2002; с. 29—58.
2. Буеверов А.О. *Острый вирусный гепатит В*. *Consilium medicum*, 2002; 6: 282—5.
3. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice*. Springer Verlag. 2002; p. 367—415.
4. Garsia G., Keefe E.B. *Acute liver failure*. In: Friedman L.S., Keefe E.B., editors. *Handbook of Liver Disease*. Churchill Livingstone. 1998; p. 15—26.

## Хронические вирусные гепатиты

### Указатель описаний ЛС

#### Аналоги нуклеотидов:

Ламивудин	796
Рибовирин	

#### Интерфероны:

α-интерферон	
Рекомбинантный интерферон α-2a	919
Риферон-А	
Пег-интерферон α-2a	
Пегасис	882

#### Производные амантана:

Амантадин	711
Римантадин	

#### Другие ЛС:

Фитопрепараты	
Гепатофальк планта	754
Лив 52	804

**Хронический гепатит (ХГ)** — воспаление печени, продолжающееся более 6 мес без тенденции к улучшению. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) вызывается вирусами В, С и D, передающимися парентеральным путем.

## Хронический гепатит В

### Эпидемиология

Носителями вируса гепатита В (ВГВ) в мире являются 300 000 000—370 000 000 человек. Распространенность носительства вируса составляет от 0,2—1% в Западной Европе и США до 8—15% на Дальнем и Среднем Востоке и в Африке. В России распространенность ВГВ-инфекции составляет примерно 7%, при этом отмечается тенденция к ее росту.

### Этиология и патогенез

➤ См. соответствующий раздел ст. “Острые вирусные гепатиты”.

### Клинические признаки и симптомы

Специфические симптомы хронической ВГВ-инфекции отсутствуют. У большинства пациентов вообще не наблюдается клинических признаков заболевания.

У остальных отмечаются повышенная утомляемость, мышечные и суставные боли, проявления цирроза печени.

В 10—20% случаев наблюдаются внепеченочные проявления: узелковый полиартериит, гломерулонефрит, криоглобулинемия, папулезный акродерматит, апластическая анемия и др.



## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Диагноз хронической ВГВ-инфекции устанавливают по наличию поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) в крови. В фазе репликации выявляют е-антиген ВГВ (HBeAg) и HBV ДНК; при инфицировании мутантным по пресоре области генома вирусом HBeAg не определяется.
- Из биохимических показателей активность патологического процесса отражают трансаминазы (АЛАТ и АсАТ), хотя их нормальная концентрация не может служить доказательством отсутствия гистологической активности гепатита.
- В **биоптатах печени** обнаруживают дистрофию (преимущественно гидропическую) и некроз гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброзные изменения в дольках и портальных трактах. О наличии ВГВ-инфекции могут свидетельствовать «матово-стекловидные» гепатоциты (содержат HBsAg) при окрашивании по Шиката. HBsAg, HBeAg и HBV ДНК могут быть определены в ткани печени (исследования не применяются в обычной клинической практике). Для количественной оценки степени активности воспаления и выраженности фиброза определяют индекс гистологической активности (см. табл. 32.2).

## Общие принципы лечения

Цели лечения:

- снижение смертности;
- предотвращение осложнений (цирроз, рак печени);
- улучшение гистологической картины печени;
- сероконверсия HBeAg → анти-HBe;
- элиминация сывороточной HBV ДНК;
- нормализация уровня трансаминаз сыворотки крови.

**При HBeAg-позитивном гепатите:**

**А** | *α-Интерферон п/к 5–6 МЕ/сут, 4–6 мес **или** α-Интерферон п/к 10 МЕ 3 р/нед, 4–6 мес*

**В отсутствие HBeAg-антигена:**

**А** | *α-Интерферон 10 МЕ 3 р/нед, 12 мес*

Используют также **антивирусные ЛС**.

**А** | *Ламивудин внутрь 100 мг/сут, не менее 12 мес*

Возможна комбинация указанных препаратов, хотя имеющихся данных недостаточно для суждения о реальном повышении эффективности лечения при этом.

**Таблица 32.2 Индекс гистологической активности (по R.J. Knodell et al., 1981)**

Гистологический признак	Баллы
Перипортальные и мостовидные некрозы	0–10
Внутридольковая дистрофия и очаговые некрозы	0–4
Портальное воспаление	0–4
Фиброз	0–4

Примечание. 1–3 балла — минимальная активность, 4–8 — низкая активность, 9–12 — умеренная, 13–18 — высокая

## Оценка эффективности лечения

К прогностическим факторам хорошего ответа на интерферонотерапию относятся: высокий уровень АЛАТ, низкая вирусная нагрузка (менее  $10^6$  копий вирусной ДНК в 1 мл крови), гистологическая картина активного гепатита, женский пол, инфицирование в зрелом возрасте, отсутствие сопутствующей инфекции, вызванной ВГС, ВГД или вирусом иммунодефицита человека.

## Прогноз

В целом из числа всех хронически инфицированных лиц 70—80% становятся латентными носителями, у 10—30% формируется хронический гепатит. В редких случаях возможно самостоятельное разрешение хронической ВГВ-инфекции. Среди нелеченых пациентов с ХГ В у 20—30% развивается цирроз; вероятность цирроза значительно повышается при злоупотреблении алкоголем. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза составляет в среднем 4% в год.

## Хронический гепатит С

### Эпидемиология

Распространенность хронической ВГС-инфекции в мире составляет от 0,5 до 2%. Существуют области с высокой распространенностью: более 6% в Заире и Саудовской Аравии, 16% в изолированных поселениях в Японии. В России заболеваемость ВГС-инфекцией в 1999 г. составила 19,3 на 100 000 населения.

### Клинические признаки и симптомы

- У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно.
- В 6% случаев отмечается астенический синдром.
- Достаточно часто наблюдается тупая непостоянная боль или тяжесть в правом подреберье, реже — тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии.

Из внепеченочных проявлений наиболее часто выявляются смешанная криоглобулинемия (проявляется пурпурой, артралгиями, поражением почек, реже — нервной системы), мембранозный гломерулонефрит, синдром Шегрена, красный плоский лишай, аутоиммунная тромбоцитопения, поздняя кожная порфирия.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Анти-HCV могут не выявляться у лиц с врожденным или приобретенным иммунодефицитом или при использовании недостаточно чувствительных методов диагностики. Основным маркер вируса в организме — HCV РНК. Желательно также определение генотипа вируса: при генотипе 1 заболевание имеет менее благоприятный прогноз и хуже поддается интерферонотерапии. Значение определения вирусной нагрузки (количественным или полуколичественным методом) до сих пор дискутируется.

- Уровень АлАТ редко достигает высоких значений, подвержен спонтанным колебаниям и слабо коррелирует с выраженностью гистологических изменений. Только при его повышении в 10 и более раз можно с высокой степенью вероятности предполагать наличие мостовидных некрозов.
- **Гистологическая картина** не имеет патогномоничных признаков, однако для ХГ С характерно, помимо неспецифических воспалительно-некротических изменений, сочетание жировой и гидропической дистрофии, а также образование лимфоидных фолликулов. В ряде работ установлена четкая корреляция выраженности воспаления и фиброза с вероятностью формирования цирроза.

## Общие принципы лечения

Цели лечения:

- предотвращение осложнений (цирроз, рак печени);
- снижение смертности;
- элиминация HCV РНК;
- нормализация уровня трансаминаз;
- улучшение гистологической картины печени.

В настоящее время общепринятой схемой лечения ХГ С считается комбинация  **$\alpha$ -интерферона** и **рибавирина**. Доза препаратов зависит от генотипа ВГС и массы тела пациента. Возможно подключение третьего противовирусного препарата (**амантадин**, **ремантадин**).

В последние годы используют также пролонгированные формы  $\alpha$ -интерферона (пегинтерфероны), обычно в комбинации с рибавирином.

**При инфицировании ВГС с генотипом 1b:**

**А** |  $\alpha$ -Интерферон п/к или в/м 3 МЕ 3 р/нед, 12 мес **или**

Пег (40кДа)  $\alpha$ 2a-интерферон п/к  
180 мкг 1 р/нед, 12 мес **или**  
Пег (12кДа)  $\alpha$ 2b-интерферон 0,5—  
1,5 мкг/кг 1 р/нед, 12 мес

**При инфицировании ВГС с другим генотипом:**

**А** |  $\alpha$ -Интерферон п/к 3 МЕ 3 р/нед, 6 мес **или**  
Пег (40кДа)  $\alpha$ 2a-интерферон п/к  
180 мкг 1 р/нед, 6 мес **или**  
Пег (12кДа)  $\alpha$ 2b-интерферон п/к  
0,5—1,5 мкг/кг (в зависимости от  
массы тела) 1 р/нед

**При назначении комбинированной терапии:**

**А** | Пег (12кДа)  $\alpha$ 2b-интерферон п/к  
1,5 мкг/кг  
+

Рибавирин 2 р/сут во время еды в зависимости от массы тела (при <65 кг — 800 мг/сут, при 65—85 кг — 1000 мг/сут, при >85 кг — 1200 мг/сут)

Продолжительность комбинированного лечения составляет 12 мес при инфицировании ВГС с генотипом 1b и 6 мес — при инфицировании ВГС с генотипом 2 или 3.

**Примечание.** Если через 12 нед после начала лечения исходная вирусная нагрузка уменьшается менее чем в 100 раз (или на 2 log), то достижение устойчивого вирусологического ответа маловероятно, однако продолжение противовирусной терапии может быть целесообразным с целью уменьшения воспаления и замедления прогрессирования фиброза печени.

## Прогноз

Цирроз у больных ХГ С развивается в среднем через 30 (10—50) лет после ос-

трого заболевания. Частота развития составляет 20—25%, однако этот показатель значительно колеблется в зависимости от генотипа вируса, гистологической активности и наличия дополнительных повреждающих факторов

(особенно алкоголя). Прогрессирование заболевания значительно ускоряется при инфицировании в возрасте старше 50 лет. Ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом составляет от 1,4 до 6,9%.

## Хронический гепатит D

### Клинические признаки и симптомы

Коинфекция ВГВ+ВГД переходит в хроническую форму только в 2% случаев, тогда как при суперинфекции ВГД риск развития ХГ D достигает 90%. В 15% случаев ХГ D протекает доброкачественно, однако у большинства пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания с формированием **цирроза**. При особо неблагоприятном течении (преимущественно у наркоманов) печеночная недостаточность развивается в сроки от нескольких месяцев до 2 лет. В то же время у некоторых пациентов функция печени может оставаться стабильной в течение десятилетий, несмотря на наличие цирроза. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы сходна с таковой при ХГ В.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При хронической ВГД-инфекции в крови определяется высокий титр анти-HDV класса IgG, в то время как состояние после перенесенного ОБГ В+D характеризуется низким их титром. Репликация ВГД определяется по выявлению сывороточной HDV РНК.

### Общие принципы лечения

Единственный эффективный препарат при ХГ D —  $\alpha$ -интерферон, назначаемый в высокой дозе длительными курсами.

**А** |  $\alpha$ -Интерферон п/к 10 МЕ 3 р/нед, 12 мес

### Прогноз

Частота рецидивов может превышать 90%, однако у большинства пациентов удается существенно улучшить биохимические и гистологические показатели.

### Литература

1. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение. *Клин перспект гастроэнтерол, гепатол.* 2001; 2—6: 21—4.
2. Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* 2002; 6: 11—6.
3. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice.* Springer. 2002; p. 625—48.
4. Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *New Engl. J. Med.* 1994; 330: 88—94.



## Пегасис — новое поколение пегилированных интерферонов

Стандартный интерферон альфа используют для лечения вирусных гепатитов в течение последних десяти лет, однако его эффективность ограничивается коротким периодом полувыведения (4—16 ч), необходимостью частого введения (3 раза в неделю), значительными колебаниями концентрации в сыворотке. Преодолеть недостатки стандартного интерферона позволяет технология пегилирования — присоединения нетоксичного инертного полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) с целью увеличения периода полувыведения белка за счет снижения почечного клиренса и защиты от протеолиза. До последнего времени для пегилирования интерферона применяли линейные структуры ПЭГ с молекулярной массой 12 кДа и менее. Прогресс технологии пегилирования привел к созданию принципиально нового препарата интерферона альфа — **Пегасиса** (пегинтерферон  $\alpha$ -2a, 40 кДа) [“Ф. Хоффманн-Ля Рош”, Швейцария]. В состав Пегасиса входит ПЭГ с высокой молекулярной массой 40 кДа и разветвленной структурой, присоединенный к молекуле интерферона  $\alpha$ -2a прочной амидной связью.

**Фармакокинетика Пегасиса.** Факторы, определяющие улучшение фармакокинетических свойств Пегасиса, отражены в таблице. Пегасис метаболизируется медленнее, чем стандартный интерферон альфа. Терапевтические концентрации в сыворотке поддерживаются в течение всего 7-дневного интервала дозирования, что сопровождается стойким подавлением репликации вируса. Снижение отношений концентраций Пегасиса на пике действия и в конце интервала

дозирования (1,5—2,0 : 1,0) приводит к уменьшению частоты и выраженности побочных эффектов по сравнению со стандартным интерфероном.

Объем распределения Пегасиса в 4—5 раз ниже, чем у стандартного интерферона альфа и пегинтерферона  $\alpha$ -2b (12 кДа), что в сочетании с улучшенными фармакокинетическими свойствами позволяет вводить препарат 1 раз в неделю в фиксированной дозе (180 мкг), независимо от массы тела.

**Пегасис в лечении гепатита С.** Клинические исследования у больных гепатитом С продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата.

Монотерапия Пегасисом обеспечивает более высокую частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) по сравнению со стандартным интерфероном альфа в общей популяции больных (39 и 19% соответственно), у больных, плохо поддающихся лечению: с генотипом 1 вируса (28 и 7%) [Zeuzem et al., 2000], с наличием цирроза печени (30 и 8%) [Heathcote et al., 2000]. Частота гистологического ответа при монотерапии Пегасисом также выше, чем при лечении стандартным интерфероном альфа (57 и 41% соответственно), в том числе у больных без УВО (47 и 30%) [Heathcote et al., 2000].

Комбинированная терапия Пегасиса с рибавирином значительно превосходит по эффективности комбинацию обычного интерферона альфа и рибавирина в общей популяции больных (частота УВО — 56 и 44% соответственно), у больных, плохо поддающихся лечению: с генотипом 1 вируса (46 и 36% соответственно), с наличием цирроза печени (43 и 33% со-

**Таблица. Факторы, определяющие улучшение фармакокинетических свойств Пегасиса**

	Стандартный интерферон альфа		Пегинтерферон альфа-2b (12 кДа)	ПЕГАСИС (Пегинтерферон альфа-2a (40 кДа))
	2a	2b		
Период полувсасывания	2,3 ч	2,3 ч	4,6 ч	50 ч
Объем распределения в организме	31—73 л	1,4 л/кг	0,99 л/кг (70—80 л) — требуется подбор дозы в зависимости от массы тела	6—14 л — не требуется подбор дозы в зависимости от массы тела
Время достижения максимальной концентрации в сыворотке (T <sub>max</sub> )	3—8 ч	3—8 ч	15—44 ч	72—96 ч
Время удержания терапевтических концентраций	<24 ч	<24 ч	80 ч	168 ч (7 дней)
Отношение концентраций на пике и в конце интервала дозирования	Бесконечность	Бесконечность	100 : 1	1,5—2,0 : 1,0
Период полувыведения	5,1 ч	2—3 ч	40 ч	77 ч
Клиренс	1800 мл/ч	231 мл/ч/кг	22 мл/ч/кг	80 мл/ч
Молекулярная масса ПЭГ			Низкая (12 кДа)	Высокая (40 кДа)
Структура ПЭГ			Линейная	Разветвленная
Связь ПЭГ			Непрочная, разрушается с интерфероном в организме, высвобождая интерферон (пролекарство интерферона)	Прочная (амидная), не разрушается в организме (препарат не является пролекарством интерферона)

ответственно) [Fried et al., 2002]. Ранний вирусологический ответ на лечение (на 12-й неделе) наблюдается у 86% больных, при этом УВО достигается у 75% больных с РВО, получивших полную дозу препарата. Возможность раннего (на 12-й неделе лечения) прогнозирования УВО при лечении Пегасисом позволяет повысить приверженность больных к лечению.

Оптимальный режим комбинированной терапии Пегасисом и рибавирином определяется генотипом вируса: при генотипе 1 — Пегасис 180 мкг/нед + рибавирин

1000—12 000 мг/сут в течение 48 недель (УВО — у 51% больных); при других генотипах: Пегасис 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг/сут в течение 24 недель (УВО — у 78% больных) (Hadziyannis et al., 2002).

Комбинированная терапия Пегасисом и рибавирином имеет значительные преимущества перед комбинацией стандартного интерферона и рибавирина у всех больных, независимо от наличия цирроза печени, генотипа HCV и вирусной нагрузки, является в настоящее время стандартом лечения гепатита С.

**Пегасис в лечении гепатита В.** Результаты завершеного исследования II фазы у HBeAg-позитивных больных продемонстрировали более высокую эффективность Пегасиса по сравнению со стандартным интерфероном альфа, которая подтверждалась сероконверсией HBeAg, снижением уровня HBV DNA, нормализацией АЛТ, в том числе у больных, плохо поддающихся лечению (Cooksley, 2003). Ожидаются результаты 2-х исследований III фазы у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных больных.

**Переносимость.** При лечении Пегасисом отмечается меньшая частота развития таких побочных эффектов интерферонотерапии, как лихорадка (43 и 56%

соответственно), ознобы (24 и 35%), миалгии (42 и 50%), головная боль (47 и 52%), депрессия (22 и 30%) [Zeuzem et al., 2000]. Пегасис удобен в применении — одна стандартная доза готового раствора для инъекций в неделю для всех больных, независимо от массы тела, в том числе у пожилых больных и больных с нарушением функции почек.

**Заключение.** Пегасис — препарат нового поколения пегилированных интерферонов (с разветвленным ПЭГ массой 40 кДа), обеспечивающий длительную и стойкую вирусную супрессию, характеризующийся высокой и прогнозируемой эффективностью, улучшенной переносимостью и простотой использования.

# Алкогольная болезнь печени

## Указатель описаний ЛС

### Алифатические аминокислоты:

Орнитин-аспартат

### Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин/клавуланат 720

Ко-тримоксазол 791

Метронидазол 831

Неомицин 854

Норфлоксацин 858

*Норбактин* 858

Цефотаксим 976

Цефтриаксон 977

Ципрофлоксацин 998

*Цифран* 1001

### Гепатопротекторы

#### “Эссенциальные” фосфолипиды и их препараты:

*Фосфоглив* 960

*Эссенциале Н* 1010

### Аминокислоты и их производные:

Адеметионин

### Производные деоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая  
кислота 948

*Урсофальк* 951

### Глюкокортикоиды:

Метилпреднизолон 821

### Диуретики:

Спиринолактон

Фуросемид

### ЛС с осмотическими свойствами:

Лактулоза

### Другие ЛС:

Фитопрепараты

*Гепатофальк планта* 754

*Лив 52* 804

**Алкогольная болезнь печени (АБП)** — совокупность нозологических форм, обусловленных повреждающим действием этанола на клетки печени; по клиническим и морфологическим критериям выделяют три ее основные формы: жировой гепатоз, или жировая дистрофия печени (стеатоз), гепатит и цирроз.

## Этиология и патогенез

Употребление более 40 г чистого этанола (син.: алкоголь, винный спирт) в день является фактором риска развития АБП, употребление более 80 г чистого этанола на протяжении 10 лет и более повышает вероятность формирования **цирроза печени**. Однако прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя нет: менее 50% лиц, употребляющих его в опасных дозах, страдают от тяжелых форм повреждения печени — гепатита и цирроза. В развитии тяжелых форм АБП играют роль такие сопутствующие факторы, как генетическая предрасположенность, женский пол, инфицирование вирусами гепатита В и С. Роль недостаточного питания (дефицит энергетической ценности рациона и витаминов) окончательно не выяснена, хотя вклад этих факторов в прогрессирование поражения печени представляется существенным.

Окисление этанола происходит при участии алькогольдегидрогеназы (АДГ) и микросомальной системы окисления этанола (МЭОС) с вовлечением изофермента цитохрома Р450 СYP 2E1, синтезируемого в присутствии этанола. Оба ферментативных пути — с участием АДГ и МЭОС, генерируют токсический метаболит этанола ацетальдегид, который способен образовывать белковые комплексы, что сопровождается большим количеством метаболических дефектов. К ним относится активация ферментов, уменьшение репарации ДНК, продукция антител, истощение запасов глутатиона, разобщение окисления и фосфорилирования, нарушение утилизации кислорода и повы-



шенный синтез коллагена. Развитие алкогольного гепатита сопровождается секрецией цитокинов с признаками острофазового ответа, что проявляется повышением уровней интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6,  $\alpha$ -фактора некроза опу-

холи (ФНО- $\alpha$ ). Возможно, это происходит в ответ на стимуляцию купферовских клеток липополисахаридами кишечного происхождения и/или их же стимуляцию изофермента цитохрома P450 1Е1.

## Стеатоз печени

Наиболее частая форма повреждения печени — **стеатоз**, который развивается практически у всех злоупотребляющих алкоголем лиц. В основе стеатоза печени лежит дисбаланс между потреблением и метаболизмом липидов.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

У многих больных алкогольный стеатоз печени протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Иногда пациенты предъявляют жалобы на дискомфорт и тупую ноющую боль в правом верхнем квадранте живота, тошноту. При пальпации выявляют увеличенную, гладкую с закругленным краем печень.

Изменения перечисленных ниже лабораторных показателей соответствуют признакам хронического употребления алкоголя.

**Лабораторные показатели крови, изменяющиеся при хроническом употреблении алкоголя.**

- ГГТ.
- Средний объем эритроцитов.
- Углеводнодефицитный трансферрин.
- Отношение АсАТ/АлАТ (примерно 1,5—2).
- Иммуноглобулин А.

Инструментальные данные: **ультразвуковое исследование (УЗИ)** позволяет

выявить увеличенную в размерах печень повышенной эхогенности, оценить состояние билиарной системы и диаметр сосудов печени. **Компьютерную томографию (КТ)** и **магнитно-резонансную томографию (МРТ)** используют по индивидуальным показаниям.

**Биопсия печени** позволяет выявить жировые включения, которые локализуются преимущественно в гепатоцитах 2-й и 3-й зон печеночного ацинуса, в более тяжелых случаях капли жира распределяются диффузно. Чаще всего жировые включения имеют большие размеры — крупнокапельное ожирение, или макровезикулярный стеатоз. Мелкокапельное ожирение (микровезикулярный стеатоз) ассоциирован с повреждением митохондрий; прогноз для жизни при этом состоянии хуже, чем при крупнокапельном ожирении.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Его необходимо проводить с неалкогольным стеатозом, или стеатогепатитом, который развивается на фоне избыточной массы тела, сахарного диабета и т.д. Основная задача состоит в установлении этиологического фактора заболевания, так как лабораторные и гистологические признаки алкогольного и неалкогольного стеатоза очень схожи.

## Общие принципы лечения

Основное условие эффективного лечения — полное воздержание от приема алкоголя.

Необходимо полноценное питание с добавлением поливитаминов (особенно, фолиевой кислоты и тиамина). При выполнении всех врачебных рекомендаций стеатоз печени может полностью регрессировать с восстановлением нормальной функции органа.

ЛС выбора являются **метаболические ЛС и производные деоксихолевой кислоты**.

**В** “Эссенциальные” фосфолипиды  
внутри во время еды 600 мг 3  
р/сут, 3–6 мес **или**

**В** Адemetионин в/в, в/м или  
внутри 400 мг 2 р/сут не позднее  
18 ч, 1–3 мес **или**  
**С** Урсodeоксихолевая кислота внутри  
15 мг/кг/сут, принимая всю дозу  
вечером, 1–6 мес

## Оценка эффективности лечения

Проводится по нормализации самочувствия, размеров печени и биохимических тестов больного.

## Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при условии прекращения приема алкоголя.

## Алкогольный гепатит

Алкогольный гепатит и цирроз формируются приблизительно у 15–20% пациентов с хроническим алкоголизмом.

Острый алкогольный гепатит может протекать в латентной, желтушной, холестатической и фульминантной (молниеносной) форме. Необходимо помнить, что острый алкогольный гепатит может развиваться у больного после запоя на фоне цирроза печени, что резко ухудшает прогноз для жизни пациента.

## Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки алкогольного гепатита варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов до классической картины тяжелых форм по-

ражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Пациенты часто предъявляют жалобы на слабость, отсутствие аппетита, тошноту и рвоту, нарушение ритма сна и бодрствования, снижение либидо, повышение температуры тела и т.д. Патогномоничных для алкогольного гепатита и других форм АБП физикальных признаков нет. Наиболее часто при осмотре пациента можно выявить гинекомастию, яркие телеангиэктазии, контрактуру Дюпюитрена, белые ногти, периферическую полинейропатию. Для тяжелых форм алкогольного гепатита характерны увеличение печени и желтуха. В некоторых случаях пациенты жалуются на боль в животе, у них выявляется асцит, спленомегалия, энцефалопатия разной степени выраженности.

---

## Осложнения

---

Печеночная недостаточность может быть острой и хронической. Ее крайнее клиническое проявление — кома (угрожающее жизни состояние). Острая печеночная недостаточность может стать причиной смерти пациентов с массивным прогрессирующим некрозом печени или острым алкогольным гепатитом. Хроническая печеночная недостаточность развивается постепенно, как правило, на фоне цирроза печени.

Отечно-асцитический синдром может служить клиническим проявлением нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемия) и/или портальной гипертензии.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

**Лабораторные показатели.** Для алкогольного гепатита характерны макроцитарная анемия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Изредка отмечается лейкопения, которая исчезает при прекращении приема алкоголя. Приблизительно у 10% пациентов развивается тромбоцитопения, причиной которой служит либо прямое токсическое действие алкоголя на продукцию мегакариоцитов, либо гиперспленизм. Обычно повышен уровень АсАТ, однако более чем десятикратное увеличение встречается редко. Изменяется соотношение АсАТ и АлАТ в пользу первого показателя. К характерным признакам алкогольного повреждения печени относится повышение уровня ГГТ. У 60—90% пациентов повышен уровень билирубина сыворотки крови, увеличение этого показателя в 10 раз и более в комбинации с удлинением протромбинового

времени (снижением протромбинового индекса) свидетельствует о тяжелом алкогольном гепатите с риском смерти более чем в 50% случаев. Даже в отсутствие цирроза печени у 50—75% пациентов с алкогольным гепатитом отмечаются снижение уровня альбумина и повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов сыворотки крови.

При развернутой картине острого алкогольного гепатита **гистологическое исследование** позволяет выявить, что гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии; практически обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина “алкогольный стеатогепатит”. В цитоплазме гепатоцитов выявляют алкогольный гиалин (тельца Мэллори), который представляет собой эозинофильные включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Тельца Мэллори характерны для алкогольного повреждения печени, но могут встречаться и при других формах ее поражения. У пациентов с алкогольным гепатитом имеются в той или иной степени выраженный перивенулярный и перисинусоидальный фиброз, локализованный преимущественно вокруг центральных вен, очаговая инфильтрация нейтрофилами с некрозом гепатоцитов в зоне инфильтрации. Фиброзные изменения и воспалительная инфильтрация разной степени выраженности наблюдаются также в портальных трактах.

Использование УЗИ позволяет дифференцировать алкогольный гепатит от билиарной обструкции (важно для пациентов с желтухой), выявить субклиническую форму асцита. КТ с внутривенным контрастированием и МРТ позволяют выявить степень развития коллатерального печеночного кровотока и сопутствующую патологию поджелудочной железы.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить с различными формами холестаза другой этиологии, лекарственным гепатитом, вирусным гепатитом. С этой целью необходимы тщательный сбор анамнеза заболевания и использование специфических серологических маркеров. Характерная гистологическая картина алкогольного гепатита, однако, затрудняет дифференциальную диагностику его с неалкогольным стеатогепатитом.

## Общие принципы лечения

Полное воздержание от приема алкоголя в течение всей жизни — непереносимое условие лечения при любой форме и в любой стадии АБП. В период анорексии необходимо обеспечить пациенту полноценное питание с достаточным количеством углеводов, белков и жиров, чтобы предупредить эндогенный катаболизм белков и обеспечить полноценный глюконеогенез для предотвращения гипогликемии. Энергетическая ценность суточного рациона должна рассчитываться исходя из 40 ккал на 1 кг массы тела и 1,5—2 г белка на 1 кг массы тела (последнее — в отсутствие печеночной энцефалопатии). Показано назначение поливитаминов, особенно фолиевой кислоты и витаминов группы В, микроэлементов (цинк, селен).

Кортикостероиды (КС) назначают пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом и нарушением функции печени, т.е. при индексе Мадрейя (см. Прогноз) более 32. В этой ситуации применение КС позволяет улучшить краткосрочный прогноз для жизни. Длительные курсы лечения КС нецелесообразны.

**В** Метилпреднизолон внутрь 32 мг/сут (или эквивалентные дозы преднизолона), 4—6 нед с постепенным снижением дозы до полной отмены

Применяют также **метаболические ЛС**.

**В** Адemetионин в/м или в/в 400—800 мг/сут, 2—3 нед с последующим назначением внутрь **или** Адemetионин внутрь 800—1600 мг/сут, 1—3 мес

## РФТ холестатической формы алкогольного гепатита

При этой форме используют **производные деоксихолевой кислоты**.

**С** Урсodeоксиhoлевая кислота 15 мг/кг/сут, принимая всю дозу вечером, 1—6 мес

## РФТ печеночной недостаточности

- **Инфузионная терапия** (глюкозовитаминная смесь, гемодез и т.п.)
- **Ограничение потребления белка** до 0—30 г/сут с постепенным повышением его количества в рационе до 1,5—2 г на 1 кг массы тела (под контролем симптомов печеночной энцефалопатии).
- **Метаболические ЛС**

**В** Орнитин-аспартат в/в медленно 20—40 г/сут

Максимальная скорость введения составляет 5 г/ч в зависимости от степени нарушения сознания; при уменьшении степени энцефалопатии переходят на пероральный прием.

**В** Орнитин-аспаратат внутрь 5 г 2—3 р/сут, растворив предварительно в 200 мл жидкости

### Слабительные ЛС

**А** Лактулоза внутрь 20—30 г порошка или 30—50 мл сиропа 3 р/сут

## РФТ прекомы или комы

Для лечения энцефалопатии используют лактулозу.

**А** Лактулоза внутрь **и/или** в высоких клизмах 60—120 мл сиропа 2—3 р/сут

Затем — в индивидуальной поддерживающей дозе для достижения оформленного стула (в среднем 2 дефекации в день).

**А** Лактулоза внутрь 20—30 г порошка **или** 30—50 мл сиропа 3 р/сут

Применяют также **антибактериальные ЛС**.

## РФТ отечно-асцитического синдрома

■ Заместительная терапия внутривенными инфузиями 10% или 20% раствора альбумина.

**А** Альбумин в/в капельно 200 мл 10% **или** 20% р-ра

Дозу и длительность введения препарата устанавливают индивидуально в зависимости от клинического состояния

и уровня альбумина сыворотки крови. Средняя разовая доза составляет 200 мл 10% раствора.

■ **Мочегонные ЛС** в индивидуально подобранной дозе до достижения положительного диуреза (в среднем 200—300 мл/сут).

**А** Спиронолактон внутрь, в/м **или** в/в 100—400 мг/сут

+

**А** Фуросемид внутрь, в/м **или** в/в 40—160 мг/сут

## Оценка эффективности лечения

Проводится по исчезновению клинических симптомов заболевания, нормализации размеров печени, показателей крови и восстановлению функции печени.

## Прогноз

Для определения краткосрочного прогноза предложено определение индекса Мадрея (дискриминантная функция) =  $4,6 \times (\text{протромбиновое время пациента в секундах} - \text{нормальное значение протромбинового времени в секундах}) + \text{уровень общего билирубина в миллиграмм/децилитр}$ . При индексе Мадрея менее 32 прогноз относительно благоприятный. Если индекс Мадрея более 32, то вероятность летального исхода в период текущей госпитализации составляет более 50%.

Продолжение приема алкоголя приводит к формированию цирроза печени с его осложнениями и делает прогноз неблагоприятным. В отсутствие приема алкоголя прогноз благоприятный.

## Алкогольный цирроз печени

Цирроз печени — конечная стадия АБП — обычно бывает микронодулярным. В поздних стадиях цирроз нередко приобретает черты макронодулярного, что повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

### Клинические признаки и симптомы

Алкогольный цирроз печени характеризуется широким спектром клинических признаков от практически бессимптомных до тяжелых форм с высокой смертностью. В ряде случаев выраженного воспаления не наблюдается и диагноз устанавливают только при появлении симптомов декомпенсации заболевания. Выраженность диспепсии, появляющейся на более ранних стадиях заболевания, увеличивается. Асцит появляется раньше, чем при вирусных циррозах печени.

При объективном осмотре обращают внимание на алкогольные стигмы и внепеченочные проявления цирроза (сосудистые звездочки, пальмарная эритема), характерны увеличение печени и селезенки, часто развивается желтуха. Осложнения цирроза дополняют клиническую картину заболевания. К ним относятся портальная гипертензия с отеками, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка (последние часто являются источником кровотечений); печеночная недостаточность с коагулопатией и энцефалопатией, спонтанный бактериальный перитонит и гепаторенальный синдром. Гепаторенальный синдром характеризуется азотемией, олигурией, гипонатриемией, низкой экскрецией натрия с мочой и артериальной гипотензией в отсутствие шока или каких-

либо других причин у пациентов с терминальной стадией цирроза печени. Смертность от этого осложнения без выполнения трансплантации печени очень высока.

**Печеночная энцефалопатия**, как правило, развивается постепенно и бывает хронической. Клинически проявляется различными изменениями поведения и психической деятельности от нарушения ритма сна до комы.

**Спонтанный бактериальный перитонит** клинически проявляется увеличением асцита, абдоминальной болью, лихорадкой и прогрессирующей энцефалопатией у пациентов с циррозом печени и асцитом, однако симптомы могут быть стертыми. Основным диагностическим критерий — количество лейкоцитов в асцитической жидкости более  $5 \cdot 10^2$  в 1 мкл или  $5 \cdot 10^6$  в 1 мл, при этом количество нейтрофилов превышает  $2,5 \cdot 10^2$  в 1 мкл или  $2,5 \cdot 10^6$  в 1 мл. При исследовании культуры асцитической жидкости, как правило, выявляется рост *Escherichia coli* и *Streptococcus pneumoniae*, анаэробная микрофлора встречается крайне редко.

**Гепатопульмональный синдром** представляет собой триаду, включающую хроническое заболевание печени, повышение альвеолярно-артериального градиента  $O_2$  (в то время как пациент находится в обычных условиях) и дилатацию внутрилегочных сосудов или артериовенозное сообщение в результате формирования внутрилегочного шунта справа налево. Пациенты предъявляют жалобы на одышку в покое. К наиболее информативным методам диагностики относится эхокардиография с контрастированием, что позволяет выявить расширенные легочные сосуды. Медикаментозная терапия четко не разработана. Транспланта-

ция печени может привести к разрешению этого синдрома.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные признаки аналогичны описанным при алкогольном гепатите. Уровень активности ферментов зависит от степени текущего воспаления и оставшейся функционирующей печеночной ткани, повышается уровень  $\gamma$ -глобулинов и иммуноглобулинов (преимущественно класса А). Нарушение синтетической функции печени выражается в снижении альбумина сыворотки крови, холинэстеразы и удлинении протромбинового времени (снижении протромбинового индекса).

**УЗИ** и другие методы визуальной диагностики (**КТ**, **МРТ**) позволяют подтвердить диагноз цирроза, уточнить характер структуры печени и степень портальной гипертензии, выявить субклинический асцит и дифференцировать алкогольный цирроз печени от других форм ее повреждения, в частности гепатоцеллюлярной карциномы.

**Дуплексное УЗИ** позволяет выявить направление печеночного кровотока, степень развития коллатерального кровообращения, наличие тромбов в сосудах печени.

**Эзофагогастродуоденоскопию** проводят для выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка и определения его степени, портальной гастропатии (эрозивно-геморрагический гастрит) и дает возможность оценить риск развития кровотечения. **Ректоскопию** применяют для выявления аноректальных варикозных узлов.

**Лапароскопия с биопсией печени** позволяют описать поверхность печени, размеры узлов регенерации и морфологически подтвердить диагноз. Эти иссле-

дования проводятся только в отсутствие противопоказаний к ним. **Чрескожная пункционная биопсия печени** нежелательна, так как приводит к большому количеству диагностических ошибок.

## Дифференциальный диагноз

Проводят с циррозом печени другой этиологии (для этого тщательно выясняют этиологический фактор заболевания) и фокальной нодулярной гиперплазией. Необходимо исключить первичный гепатоцеллюлярный рак (обязательно определяют уровень  $\alpha$ -фетопротеина) или метастатическое поражение печени.

## Общие принципы лечения

Необходимы воздержание от приема алкоголя в течение всей жизни, коррекция статуса питания и лечение осложнений цирроза печени.

➤ См. ст. «Алкогольный гепатит».

**Трансплантация печени** показана пациентам с терминальной стадией алкогольного цирроза печени не ранее чем через 6 мес полного воздержания от приема алкоголя.

## РФТ печеночной энцефалопатии

- Ограничение потребления белка до 0—30 г/сут с постепенным повышением его количества в рационе до 1,5—2 г на 1 кг массы тела.
- **Инфузионная терапия** (глюкозовитаминная смесь, гемодез и т.п.).
- **Метаболические ЛС.**

**В** | Орнитин-аспартат в/в медленно 20—40 г/сут

Максимальная скорость введения составляет 5 г/ч в зависимости от степени нарушения сознания; при уменьшении степени энцефалопатии переходят на пероральный прием.

**В** Орнитин-аспартат внутрь 5 г 2—3 р/сут, растворив предварительно в 200 мл жидкости

#### ■ Слабительные ЛС

**А** Лактулоза внутрь 20—30 г порошка или 30—50 мл сиропа 3 р/сут

### РФТ прекомы или комы

■ Для лечения энцефалопатии используют лактулозу.

**А** Лактулоза внутрь 20—30 г порошка или 30—50 мл сиропа 3 р/сут

Затем лактулозу назначают в индивидуальной поддерживающей дозе для достижения полуоформленного стула (в среднем 2 дефекации в день). Возможно использование лактулозы в виде ректальных клизм.

**А** Лактулоза ректально в клизме 300 мл сиропа на 700 мл воды

#### ■ Антибактериальные ЛС

**В** Неомизин внутрь 0,51 г каждые 6 или 12 ч, 7 дней **или**  
Ванкомицин внутрь 1 г 2 р/сут, 7 дней **или**  
Метронидазол внутрь 250 мг 3 р/сут, 7 дней

■ Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (для уменьшения гипераммониемии).

➤ См. ст. “Хронический гастрит”.

### РФТ асцита

**Консервативная терапия** асцита включает следующие мероприятия.

■ Ограничение потребления натрия с пищей (не более 5 г/сут), ограничение приема жидкости (менее 1500 мл/сут), поддержание нормального электролитного состава, устранение дефицита альбумина.

■ **Диуретическая терапия.** Цель: у пациентов без периферических отеков уменьшить массу тела приблизительно на 1,5 кг за 3 дня (максимальный диурез + 500 мл/сут); у пациентов с периферическими отеками уменьшить массу тела приблизительно на 3 кг в течение 3 дней (максимально + 700—1000 мл/сут). Оптимальна комбинация спиронолактона с петлевыми диуретиками.

**А** Спиронолактон внутрь 50—400 мг/сут

+

**А** Фуросемид внутрь 20—160 мг/сут

Дозы диуретиков подбирают индивидуально во избежание их побочных действий, к которым относятся энцефалопатия, гипонатриемия, гипокалиемия с последующей азотемией.

■ **Осмотическая терапия.** В случае неадекватного ответа на лечение (отсутствие положительного диуреза) для коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии применяют осмотические диуретики и инфузии альбумина. Стимуляция осмотического диуреза возможна с использованием маннитола (10—20% раствор).

■ **Парацентез.** Показания к проведению: неадекватный ответ или отсутствие эффекта от пошагового лечения асцита; массивный асцит с осложнениями, экскреция натрия более 10 ммоль/сут, гра-



диент сывороточного и асцитического альбумина менее 1,1 г/дл (концентрация альбумина сыворотки крови минус концентрация асцитического альбумина).

Жидкость эвакуируют в количестве 1000—4000 мл в течение 1—2 ч, при необходимости процедуру повторяют. Для возмещения потерь альбумина проводят его внутривенные инфузии из расчета 6—8 г на 1 л асцитической жидкости; половину дозы вводят перед проведением парацентеза.

Термин “рефрактерный асцит” означает отсутствие эффекта от диуретической терапии. В этом случае используют **хирургические методы лечения**: перитонеовенозный шунт, трансъюгулярный чреспеченочный шунт с одновременным включением пациента в лист ожидания трансплантации печени.

### РФТ спонтанного бактериального перитонита

В данном случае назначают **антибактериальные ЛС**.

**В** Цефотаксим в/в 2 г каждые 8—12 ч не менее 5 дней **или**  
 Цефтриаксон в/в 3—8 г/сут (в 3—4 введения) **или**  
 Амоксициллин—клавуланат в/в 1,2 г 3—4 р/сут **или**  
 Ципрофлоксацин в/в 200 мг 2 р/сут в течение 2 дней

После чего переходят на пероральный прием ципрофлоксацина.

**В** Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 р/сут не менее 5 дней

Параллельно необходимо вводить раствор альбумина для нормализации онкотического давления.

**А** Альбумин в/в 100—200 мл/сут 10% **или** 20% р-ра

Риск рецидива перитонита может быть уменьшен профилактическим назначением норфлоксацина на длительный период времени.

**В** Норфлоксацин внутрь 400 мг/сут

Больным с высоким риском развития спонтанного бактериального перитонита (например, при концентрации альбумина в асцитической жидкости менее 1 г/дл) профилактически можно назначать норфлоксацин или длительными курсами по 5 из 7 дней в неделю.

**В** Норфлоксацин внутрь 400 мг/сут **или**  
 Триметоприм/сульфаметоксазол внутрь 960 мг/сут

### РФТ гепаторенального синдрома

**Препаратами выбора** являются **альбумин** и вазоконстриктор **терлипрессин**.

**А** Альбумин в/в в виде инфузии 10—20% р-ра 100—200 мл/сут

Возможны другие комбинации: орнипрессин в сочетании с допамином или октреотид (аналог соматостатина) в сочетании с мидадрином либо α-адренергические средства.

### Прогноз

Прогноз для жизни определяется способностью пациента прекратить при-

ем алкоголя и принадлежностью цирроза к тому или иному классу по шкале Child-Pugh (включает такие клинические и лабораторные параметры, как печеночная энцефалопатия, асцит, уровень альбумина сыворотки крови, уровень билирубина сыворотки крови и протромбиновое время или индекс). У 50% пациентов с циррозом печени класса С по шкале Child-Pugh продолжительность жизни составляет менее 6 мес. К факторам риска летального исхода относятся почечная недостаточность, возраст старше 65 лет, удлинение протромбинового времени более 16 с, энцефалопатия, нарушение вентиляционной функции легких. Единственный метод лечения, который может улучшить прогноз у этих пациентов, — трансплантация печени.

## Литература

1. Алкогольная болезнь печени (по материалам круглого стола). *Рос журн гастроэнтерол гепатол.* 1993; 2: 6—11.
2. Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей.* М.: М-Вести. 2002; с. 102—13.
3. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. *Клин перспективы гастроэнтерол и гепатол.* 2001; 1: 4—10.
4. Хазанов А.И. Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол.* 2003; 2: 13—20.
5. Friedman L., Keefee E., editors. *Handbook of Liver Disease.* Churchill Livingstone. 1998; p. 85—95.
6. Schiff E., Sorrell M., Maddrey W., editors. *Diseases of the Liver.* 8th edition. Lippincott-Raven. 1999; v. 1, p. 943—77.

## Неалкогольный стеатогепатит

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Метронидазол 831

#### Производные деоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая кислота 948

Урсофальк 951

#### Другие ЛС:

Фитопрепараты

Гепатофальк планта 754

Лив 52 804

**Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)** — самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени.

### Эпидемиология

Распространенность НАСГ в общей популяции неизвестна. Среди пациентов, которым проводилась биопсия печени, она составляет приблизительно 7—9% в западных странах и 1,2% в Японии, при этом алкогольный гепатит встречается в 10—15 раз чаще, чем НАСГ. Однако эти показатели не отражают распространенность НАСГ в популяции в целом. Чаще болеют женщины. Заболевание развивается в возрасте 40—60 лет, однако имеются сообщения о случаях НАСГ у молодых. Считается, что определенную роль в развитии НАСГ играют **ожирение, сахарный диабет, а также гипергликемия**, гиперлипидемия. Чаще всего НАСГ сочетается с ожирением (в 39—100% случаев). Определенную роль играет резкое похудание. “Жирная печень” по результатам радиографических методов исследования обнаруживается более чем у 75% пациентов с ожирением, примерно у 50% из них имеются гистологические изменения, представленные воспалением или фиброзом. Инсулиннезависимый сахарный диабет (СД), или СД типа 2, и увеличение содержания глюкозы в крови отмечены у 34—75% пациентов с НАСГ. Сочетание ожирения и СД типа 2 резко увеличивает возможность развития НАСГ. Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) тоже часто наблюдается при НАСГ — в 20—81% случаев. В то же время в ряде исследований показано, что примерно у 50% пациентов с НАСГ масса тела (МТ), уровень глюкозы и липидов в крови были в пределах нормы. Гораздо реже наблюдается взаимосвязь НАСГ с обширной резекцией тонкой кишки, полным парентеральным питанием, диверти-

кулезом тощей кишки, сопровождающимся избыточным ростом бактерий, гастропластикой, проводимой по поводу патологического ожирения, билиарно-панкреатической стомой, болезнью Вебера—Крисчена, регионарной липодистрофией, не поражающей лицо, абеталипопротеинемией, с лечением амиодароном, тамоксифеном, пергексилина малеатом, глюкокортикостероидами и синтетическими эстрогенами.

### Факторы риска развития неалкогольного стеатогепатита

См. табл. 32.3.

**Таблица 32.3 Факторы риска развития неалкогольного стеатогепатита**

Метаболические факторы
Ожирение
Сахарный диабет и гипергликемия
Гиперлипидемия
Быстрое снижение массы тела
Острое голодание
В/в введение глюкозы
Полное парентеральное питание
Хирургические вмешательства
Наложение еюноилеального анастомоза
Гастропластика по поводу патологического ожирения
Наложение билиарно-панкреатической стомы
Обширная резекция тощей кишки
Лекарственные средства
Амиодарон
Пергексилена малеат
Глюкокортикоиды
Синтетические эстрогены
Тамоксифен
Другие факторы
Дивертикулез тощей кишки с избыточным бактериальным ростом
Региональная липодистрофия
Абеталипопротеинемия
Болезнь Вебера—Крисчена

### Этиология и патогенез

Патогенез НАСГ остается неясным. Стеатоз печени обычно наблюдается при недостатке в пище белков, ожирении, остром голодании, чрезмерном потреблении углеводов и кортикостероидной терапии. Накопление жиров в печени может быть следствием избыточного поступления в нее свободных жирных кислот, усиления синтеза свободных жирных кислот в печени, пониженного уровня  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности. В ткани печени у пациентов с ожирением отмечено повышенное содержание свободных жирных кислот, что может быть причиной нарушения ее функции, поскольку жирные кислоты химически очень активны и могут повреждать биологические мембраны.

Связь между стеатозом, стеатогепатитом и развитием фиброза до сих пор не изучена. Перекисное окисление липидов в печени может приводить к образованию потенциально токсичных промежуточных продуктов, которые могут вызывать воспалительные процессы в печени. Однако жировая дистрофия печени без воспаления наблюдается чаще, чем стеатогепатит. Таким образом, остается неясным, то ли накопление жиров в печени приводит к воспалению, то ли воспаление, обусловленное какими-то причинами, вызывает нарушение функции гепатоцитов, приводящее к стеатозу. Повидимому, самый ранний признак развития фиброза — активация липоцитов печени (известных также как жирозапасующие клетки, или клетки Ито) в субэндотелиальном пространстве Диссе, вызываемая рядом факторов, в том числе влиянием продуктов перекисного окисления липидов. Это приводит к пролиферации липоцитов и запуску каскада про-

цессов образования фиброзной ткани в печени.

## Клинические признаки и симптомы

Симптомы, свойственные заболеваниям печени, у 48—100% пациентов с НАСГ отсутствуют. Только некоторые из них (особенно дети) отмечают незначительный дискомфорт в животе, боль в его правом верхнем квадранте, а также слабость и недомогание. Чаще больные обращаются к врачам по другим причинам (например, по поводу артериальной гипертензии, желчнокаменной болезни, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, опухолей, заболеваний периферических сосудов, гипотиреоза, гинекологических или психических заболеваний), и нарушение функции печени обнаруживается у них случайно. Во всех случаях необходимо исключить злоупотребление алкоголем. Чаще всего при первом обследовании отмечается **увеличение печени** без симптомов, характерных для хронических заболеваний органа. Наиболее часто обнаруживается повышение в 2—3 раза активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в крови. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) изменяется менее чем у половины больных, уровень билирубина повышается редко. Уровень альбумина в крови почти всегда остается в пределах нормы, удлинение протромбинового времени не характерно для НАСГ.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В настоящее время для диагностики НАСГ используют диагностические критерии по **Е. Powell** с дополнениями.

- При исследовании биоптата печени выявляются умеренная или выраженная крупнокапельная **жировая дистрофия** и воспаление (лобулярное или портальное) при наличии или в отсутствие гиалиновых телец Маллори, признаков фиброза или цирроза, дегенерации и баллонной дистрофии гепатоцитов.
- При подробном сборе анамнеза тремя независимыми врачами, опросе членов семьи и участкового врача должно быть подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (потребление менее 40 г этанола в неделю). Результаты нескольких случайных анализов крови для определения уровня алкоголя в крови должны быть отрицательными. Результаты определения в сыворотке крови маркера употребления алкоголя — трансферрина, не содержащего сиаловых кислот (если такое исследование проводилось), также должны быть отрицательными.
- При серологическом исследовании отсутствуют признаки инфицирования вирусами гепатитов В, С, G. Исключено наличие обменных, аутоиммунных заболеваний.

## Дифференциальный диагноз

НАСГ — одно из заболеваний, о которых следует помнить при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с устойчивым повышением активности печеночных ферментов в крови и отсутствием клинической симптоматики, особенно, если они страдают ожирением, СД или гиперлипидемией. Для диагностики НАСГ необходимо исследовать биоптаты печени; биопсию следует назначать всем пациентам с необъяснимым нарушением функции печени и отрицательными результатами неинвазивных исследований.

## Общие принципы лечения

Общепринятой схемы лечения НАСГ не существует. Поскольку он чаще всего сочетается с ожирением, врачи часто считают необходимым снижать МТ пациента. Однако оценить значение данного метода трудно, поскольку таким пациентам редко удается снизить МТ и особенно длительно поддерживать ее на достигнутом уровне. Более того, снижение МТ влияет на течение болезни неоднозначно. После снижения МТ на 9—28% у большинства пациентов отмечается нормализация биохимических показателей. Необходима коррекция суточного количества потребляемой энергии с учетом вида профессиональной и бытовой деятельности пациента.

Основная цель терапии НАСГ — улучшение биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедление или блокада фиброгенеза.

У части пациентов применение **урсодеоксихолевой кислоты** способствует улучшению биохимических показателей, обратному развитию имевшихся ранее клинических проявлений и улучшению морфологической картины печени.

**В** | Урсодеоксихолевая кислота внутрь 250 мг 3 р/сут, 3—6 мес

Применение **клофибрата** в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с НАСГ влияло лишь на снижение уровня триглицеридов и холестерина, что не коррелировало с достоверным улучшением биохимических показателей, характерных для НАСГ и улучшением морфологической картины печени.

Применение **метронидазола** при наличии илеоюнонального анастомоза с синдромом мальабсорбции и избыточного

бактериального роста приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени.

**В** | Метронидазол внутрь 250 мг 3 р/сут, 7—10 дней

Крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась бы клиническая эффективность данных препаратов у пациентов с НАСГ, не проводилось, поэтому достоверно оценить целесообразность их использования у пациентов данной категории не представляется возможным.

**Антиоксиданты (витамин Е, α-токоферол).** К настоящему моменту выполнены несколько исследований, которых оценивалась клиническая эффективность α-токоферола у пациентов с НАСГ. Данные этих сообщений достаточно противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения целесообразности применения α-токоферола у пациентов рассматриваемой категории.

Предварительные результаты проведенных недавно в Великобритании и США крупных исследований по оценке эффективности использования **метформина** — представителя группы **пероральных гипогликемических ЛС** — у пациентов с НАСГ, позволяют констатировать их позитивное воздействие как на биохимические показатели крови, так и на морфологические проявления заболевания.

## Литература

1. Angulo P., Deach J.C., Batts K.P., et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999; 30: 1356—62.
2. Bacon B., Faravash M.J., Janney C.G., et al. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1103—6.

3. Bizzaro N., Tremolada F., Casarin C., et al. Serum alanine transferase levels among volunteer blood donors: Effect of sex, alcohol intake and obesity. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1992; 24: 237–41.
4. Coldwell S.H., Swerdlow R.H., Khan E.M., et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatology.* 1999; 31: 430–4.
5. Carpon J.P., Herve M.A., Ginestron J.L., et al. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet.* 1983; 1: 446–9.
6. Cope K., Risby T., Diehl A.M., et al. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implication for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1340–47.
7. Kohloser J., Mathai J., Reichheld J., et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two causes and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 272–6.
8. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr.* 2000; 136: 7348.
9. Ludvig J., Viggiano R.T., McGill D.B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55: 342–8.
10. Nair S., Cope K., Risby T., et al. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1200–4.
11. Powell E.E., Cooksley G.E., Hanson R., et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990; 11: 74–80.
12. Rachid A., Wu T.-C., Huang C.C., et al. Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver. *Hepatology.* 1999; 29: 1131–8.
13. Ratzliff V., Giral P., Charlotte F., et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000; 118: 1117–23.
14. Yang S.Q., Zhu H., Li Y., et al. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 378: 259–68.
15. Yin M., Wheeler M.D., Kono H., et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology.* 1999; 117: 942–52.

## Лекарственные поражения печени

### Указатель описаний ЛС

#### Производные деоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая кислота	948
Урсофальк	951

#### Глюкокортикоиды:

Метилпреднизолон	821
------------------	-----

#### Другие ЛС:

Фитопрепараты	
Гепатофальк планта	754
Лив 52	804

Лекарственные поражения печени — разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной развития которых явилось применение ЛС.

### Эпидемиология

Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций организма, связанных с применением фармакологических препаратов. Лекарственные поражения печени в США являются причиной 2,5—3,0% всех случаев остро развившейся желтухи, в Европе этот показатель еще несколько выше и составляет 3,0—4,0%. Следует подчеркнуть, что лекарственные поражения печени являются причиной фульминантной (молниеносной) печеночной недостаточности в 25—28% случаев, занимая второе место после вирусных заболеваний.

### Классификация

Клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени весьма многообразны, их систематизация к настоящему времени позволяет выделить следующие варианты:

- некроз гепатоцитов III зоны ацинуса;
- некроз гепатоцитов I зоны ацинуса;
- митохондриальные цитопатии;
- фиброз;
- поражение сосудов;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- реакции гиперчувствительности;
- канальцевый холестаз;
- паренхиматозно-канальцевый холестаз;
- внутрипротоковый холестаз;
- сладж-синдром;
- склерозирующий холангит;
- опухоли печени.



## Этиология и патогенез

Метаболизм лекарственных веществ в печени условно можно разделить на три фазы: **I фаза** — метаболизм ЛС с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и цитохрома Р450. Универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный никотинамиддениндинуклеотидфосфат (НАДФ+H<sup>+</sup>).

**II фаза** — биотрансформация, которой подвергаются ЛС или их метаболиты. Сущность данной фазы состоит в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами. При этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специфичными для печени, однако обнаруживаются в ней в высокой концентрации.

**III фаза** — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Система цитохрома Р450 представлена семейством гемопротеинов, расположенных в эндоплазматической сети гепатоцитов. В настоящее время идентифицированы как минимум 55 изоферментов системы Р450. Каждый из этих ферментов кодируется отдельным геном. Существует мнение, что по мере продвижения в изучении генома человека в ближайшее время удастся идентифицировать еще несколько изоферментов системы Р450. У человека превращение ЛС в печени обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: Р450 — I, II, III. Каждый цитохром способен метаболизировать несколько ЛС. Выявленные в последнее время генетические различия каталитической активности фермента объясняют причину развития идиосинкразии на вводимое ЛС. Увеличение содержания ферментов системы цитохрома Р450 в результате

их индукции резко повышает выработку токсичных метаболитов.

Не все ЛС способны метаболизироваться через систему печеночных ферментов, подвергаясь дальнейшей биотрансформации. К настоящему времени изучены и иные механизмы повреждения печени при приеме ЛС, например, механизм иммунной гепатотоксичности. ЛС или его метаболит могут оказаться гаптенем для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение.

## Некроз гепатоцитов III зоны ацинуса

### Этиология и патогенез

К веществам, применение которых потенциально ведет к развитию лекарственного повреждения печени преимущественно по типу некроза гепатоцитов III зоны ацинуса, относятся следующие: **четырёххлористый углерод, толуол, трихлористый этилен, α-аманитин, который содержится в грибах рода *Amanita*, парацетамол, салицилаты, кокаин.**

Повреждение гепатоцитов при этом типе лекарственного поражения печени в основном связано с активными метаболитами ЛС, имеющих высокую полярность. Эти промежуточные вещества оказывают выраженное алкилирующее или ацетилирующее действие, благодаря чему ковалентно связываются с белками мембран и органелл гепатоцитов. Это приводит к катастрофическому снижению интенсивности внутриклеточной детоксикации, что выражается значительным снижением уровня глутатиона. Следствием этого и является некроз, выраженность которого, как правило, прямо коррелирует с принятой дозой ЛС или токсина.

## Клинические признаки и симптомы

К особенностям клинического течения лекарственных поражений печени, морфологическим субстратом которого является некроз гепатоцитов III зоны ацинуса, следует отнести частое поражение других органов и систем, в частности почек, что выражается различного рода нарушениями их функции вплоть до развития **острой почечной недостаточности**.

## Некроз гепатоцитов I зоны ацинуса

### Этиология и патогенез

Препараты **железа и фосфорорганические соединения** при приеме внутрь в больших дозах способны вызвать повреждение печени с преимущественным поражением I зоны ацинуса (перипортальной). При этом следует отметить, что в силу специфики веществ, вызывающих поражения данного типа, в морфологической картине практически отсутствуют изменения иных типов, свойственные поражению гепатоцитов III зоны ацинуса — мелкокапельная жировая дистрофия, иногда достаточно выраженная воспалительная реакция.

## Клинические признаки и симптомы

У пациентов с лекарственным типом поражения печени, характеризующимся преимущественно некрозом гепатоцитов I зоны ацинуса, отсутствуют сколь бы то ни было существенные признаки вовлечения в процесс почек, однако пораже-

ние пищеварительного тракта при этом наблюдается часто и выражается гастритом и энтеритом.

## Митохондриальные цитопатии

### Этиология и патогенез

Обычно лекарственное поражение печени данного типа ассоциировано с приемом **антибиотиков тетрациклинового ряда** (доксциклин, хлортетрациклин, метациклин), аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения вирусных инфекций (диданозин, зальцитабин, зидовудин), вальпроата натрия. Механизм лекарственного поражения печени при этом обусловлен в основном токсическим действием ЛС на митохондрии, а точнее — блокадой ферментов дыхательной цепи. Непосредственный механизм подавления ферментов дыхательной цепи у перечисленных выше ЛС различен: от прямого подавления (метаболит вальпроата натрия — 2-пропилпентановая кислота) до опосредованного (высокое сродство к внутриклеточным митохондриям противовирусных нуклеозидных аналогов)

## Клинические признаки и симптомы

С **клинической точки зрения** поражения данного типа характеризуются частым развитием гипераммониемии, лактацидозом, развитием гипогликемий, диспепсического синдрома и полинейропатий. Морфологические особенности поражения печеночной паренхимы характеризуются некрозом гепатоцитов, в основном в III зоне ацинуса, развитием мелкокапельной жировой дистрофии. Электронная микроскопия позво-

ляет выявить значительное повреждение митохондрий вплоть до их деструкции.

## Стеатогепатит

### Этиология и патогенез

Наиболее часто стеатогепатит может быть ассоциирован с применением **амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомаларийных препаратов (делагил, плаквенил).**

### Клинические признаки и симптомы

Клинически поражения представлены очень широко — от бессимптомного повышения активности трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности (последний вариант встречается в 2—6% случаев при лекарственном повреждении данного типа). Кроме того, возможно присоединение стойкого холестатического синдрома.

Морфологическая картина напоминает острый алкогольный гепатит с фиброзом, однако при лекарственном поражении печени этого типа, в отличие от алкогольного поражения, гиалиновые тельца Мэллори обнаруживаются преимущественно в III зоне ацинуса. При электронной микроскопии обнаруживают ламелляризацию лизосом, нагруженных фосфолипидами и миелином.

## Фиброз

### Этиология и патогенез

Развивается в результате воздействия **цитостатиков (в первую очередь метот-**

**рексата), витамина А и других ретиноидов, соединений мышьяка.**

Фиброз как морфологический процесс развивается в той или иной степени практически при повреждении печеночной паренхимы любого типа, связанном с приемом ЛС. Однако при некоторых вариантах лекарственного повреждения печени данный морфологический признак может быть ведущим. При этом фиброзная ткань образуется преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая в первую очередь, нарушение кровотока в синусоидах и в значительно меньшей степени — нарушение функции гепатоцитов.

### Клинические признаки и симптомы

Клиническим проявлением лекарственного поражения печени такого типа является нецирротическая портальная гипертензия.

## Поражение сосудов

### Этиология и патогенез

Лекарственное поражение печени данного типа представлено несколькими морфологическими вариантами, в числе которых — расширение синусоидов, пелиоз, веноокклюзионная болезнь.

Расширение синусоидов в основном локализуется в I зоне ацинуса и может наблюдаться при применении пероральных **контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна.**

Пелиоз — морфологический вариант лекарственного повреждения печени, характеризующийся образованием крупных полостей, заполненных кровью

и зачастую выстланных синусоидальными клетками. В основе этого морфологического феномена может лежать прохождение эритроцитов через эндотелиальный барьер синусоидов с последующим развитием перисинусоидального фиброза. Такое повреждение печени может быть связано с применением пероральных **контрацептивов, андрогенов, анаболических стероидов, антиэстрогеновых ЛС (тамоксифен), антигонадотропных ЛС (даназол).**

Веноокклюзионная болезнь характеризуется повреждением, в первую очередь, мелких печеночных вен III зоны ацинуса, которые особенно чувствительны к токсическим агентам. Клинически поражение печени характеризуется ее увеличением и болезненностью, асцитом; при этом выраженность желтухи и цитолиза в начальной стадии незначительны. Повреждение печени данного типа ассоциировано наиболее часто с применением **азатиоприна, циклофосфана, цитостатиков — производных мочевины.** Развитие веноокклюзионного синдрома может быть также связано с облучением печени по поводу онкологических заболеваний, при этом помимо поражения сосудов часто выявляется морфологическая картина острого гепатита.

## Острый гепатит

### Этиология и патогенез

Острый гепатит как реакция на ЛС описан при использовании **противотуберкулезных ЛС (изониазид), аминогликозидных антибиотиков (стрептомицин, амикацин, рифампицин), антигипертензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, производные гидролазина, эналаприл, верапамил), противогрибковых ЛС (кетоконазол, флуко-**

**назол), антиандрогенных ЛС (флутамид), такрина, пемолина, клоземама, препаратов никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин).** Поражение печени развивается приблизительно через 5—8 дней от начала приема ЛС, предсказать его развитие, как правило, не представляется возможным. Оно не зависит от дозы, но значительно усиливается при длительном и многократном применении ЛС.

### Клинические признаки и симптомы

Клинически отличить лекарственный острый гепатит от острого гепатита другой этиологии практически не удается. Преджелтушный период характеризуется неспецифическими симптомами: анорексия, диспепсия, адинамия. Желтушный период сопровождается ахолией, потемнением мочи, гепатомегалией, коррелирующей с повышением активности трансаминаз. При отмене ЛС, предположительно вызвавшего острый гепатит, обратное развитие клинической симптоматики проходит достаточно быстро, однако возможны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности.

Морфологическая картина лекарственного повреждения печени данного типа неотличима от таковой при остром вирусном гепатите: возможно выявление некрозов, воспалительная инфильтрация выражена в различной степени и зависит от активности заболевания.

## Хронический гепатит

### Этиология и патогенез

К ЛС, способным вызвать такое повреждение печени, относятся **изониазид, фи-**

**браты (клофибрат), миноциклин, нитрофураны.**

Поражение печени при этом по своим признакам чрезвычайно напоминает аутоиммунный гепатит: отсутствуют маркеры вирусной инфекции, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител. Отмена ЛС, предположительно вызвавшего хронический гепатит, как правило, сопровождается значительным улучшением состояния пациента.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Следует подчеркнуть, что хронический лекарственный гепатит зачастую выявляется случайно, при этом без диагностированного ранее эпизода острого гепатита.

Морфологическая картина поражения данного типа характеризуется в основном ацинарной и перипортальной локализацией поражений, высоким содержанием в инфильтрате плазматических клеток, иногда достаточно выраженным фиброзом.

## Реакции гиперчувствительности

---

### Этиология и патогенез

---

ЛС, применение которых может вызвать развитие реакции гиперчувствительности с вовлечением в патологический процесс печени, могут быть представлены сульфаниламидами (септрин, сульфасалазопиридазин, фанзидар), нестероидными противовоспалительными средствами (салицилаты, клинорил, диклофенак, пироксикам, напроксен, фелден), антигиперлипидными ЛС (пропицил, тиамазол), препаратами хинина и хиниди-

**ном, противосудорожными ЛС (фенитоин, карбамазепин).**

Повреждение печени обычно развивается через 2—4 нед от начала лечения, впоследствии удается часто констатировать повторное применение ЛС.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Клиническая картина поражения печени такого типа отличается значительным многообразием: от обычного острого гепатита с умеренной активностью до высокоактивных форм с выраженной желтухой, артритами, кожным васкулитом, эозинофилией и гемолизом.

Морфологическая картина поражения печени также отличается пестротой: выраженные “пестрые” некрозы, частое вовлечение в процесс желчных канальцев, значительная эозинофильная инфильтрация печеночной паренхимы, иногда возможно формирование гранулем.

## Канальцевый холестаз

---

### Этиология и патогенез

---

Основная причина развития канальцевого холестаза как варианта лекарственного повреждения печени связана с приемом гормональных ЛС, содержащих в своем составе циклопентанпергидрофенантроновое кольцо, — **андрогенами и эстрогенами**. Он может быть связан с приемом андрогенных и анаболических стероидов (метилтестостерон, ретаболил, неробол), а также циклоспорина А.

Патофизиология данного процесса сводится к нескольким составляющим, среди которых выделяют уменьшение тока желчи, не зависящего от желчных кислот,

подавление  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, уменьшение текучести мембран синусоидов, нарушение плотности межклеточных контактов, снижение сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов.

### Клинические признаки и симптомы

К основным клиническим проявлениям канальцевого холестаза относятся кожный зуд при незначительном уровне билирубинемии, транзиторное увеличение активности трансаминаз; в то время как повышение уровня ЩФ регистрируется не всегда, часто оставаясь в пределах нормы.

Морфологическим проявлением канальцевого холестаза служит сохраненная архитектура печени, холестатический компонент затрагивает в основном III зону ацинуса с невыраженным развитием клеточной инфильтрации.

## Паренхиматозно-канальцевый холестаз

### Этиология и патогенез

К основным ЛС, вызывающим паренхиматозно-канальцевый холестаз, относятся хлорпромазин, сульфаниламиды, полусинтетические и синтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуклоксациллин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), пероральные гипогликемические ЛС препараты — производные сульфанилмочевины (глибурид, гликлазид, глибенкламид).

Лекарственное повреждение печени данного типа наряду с развитием холес-

таза характеризуется более значительным повреждением гепатоцитов, что связывают с преобладанием в развитии данного процесса механизмов иммунного поражения.

### Клинические признаки и симптомы

Отличительной чертой данного варианта лекарственного повреждения печени является относительная длительность холестатического синдрома, который может присутствовать в клинической картине заболевания в течение нескольких месяцев и даже лет, несмотря на отмену ЛС.

Морфологическая картина паренхиматозно-канальцевого холестаза представлена холестатическим компонентом в большей степени III и I зон ацинуса с выраженной клеточной реакцией, локализующейся преимущественно портально, при этом в инфильтрате в большом количестве встречаются эозинофилы, возможно также образование гранулем.

## Внутрипротоковый холестаз

### Этиология и патогенез

Основным морфологическим субстратом поражения печени является заполнение протоков и канальцев сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях. Сгустки содержат билирубин. Лекарственное повреждение печени данного типа казуистически редко, ранее подобная реакция описывалась в основном для одного препарата — беноксипрофена; случаи развития желтухи у пациентов данной категории часто ассоциировались с развитием ост-

рой почечной недостаточности, которая и являлась основной причиной неблагоприятных исходов. В связи с чрезвычайной токсичностью беноксипрофена лечение последним в настоящее время запрещено.

## Сладж-синдром

---

### Этиология и патогенез

---

К основным ЛС, применение которых ассоциировано с развитием сладж-синдрома, относятся **антибиотики группы цефалоспоринов** (в первую очередь **цефтриаксон и цефтазидим**). При этом повреждение печени характеризуется в большей степени нарушением пассажа желчи, в основном по внепеченочным протокам. Данный феномен обусловлен нарушением, с одной стороны, транспорта желчных кислот в печени, с другой — экскреции липидов с желчью. Нарушение физико-химических свойств желчи сочетается с повышенным содержанием кальциевых солей ЛС.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Сладж-синдром часто протекает бессимптомно, но у некоторых пациентов может развиваться типичный приступ желчной колики.

## Склерозирующий холангит

---

### Этиология и патогенез

---

Основными причинами развития лекарственного склерозирующего холангита

служат введение химиотерапевтических ЛС непосредственно в печеночную артерию (**5-фторурацил, цисплатин, тиабендазол**), введение **этанол** в кисты при лечении эхинококкоза; рентгенотерапия с облучением нижней части живота, например по поводу лимфогранулематоза. В данном случае речь идет о развитии склерозирующего холангита как осложнения лекарственной терапии. Основным отличием данного осложнения от первичного склерозирующего холангита является интактность протоков поджелудочной железы.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Клиническая картина данного осложнения лекарственной терапии во многом сходна с таковой при первичном склерозирующем холангите и проявляется стойким и упорным холестазом.

## Опухоли печени

---

### Этиология и патогенез

---

По результатам имеющихся в настоящее время клинических наблюдений еще предстоит доказать факт приема ЛС с развитием опухолей печени. В настоящее время в литературе описан ряд исследований, структура которых была спланирована таким образом, чтобы выявить связь между более частым развитием опухолей печени и использованием ряда ЛС. Необходимо подчеркнуть, что для подтверждения такого положения необходим достаточно длительный период наблюдения. Основными кандидатами, претендующими на роль экзогенных триггеров онкогенеза в печени, в настоящее время рассматриваются в ос-

новном **гормональные (эстрогены, андрогены, гестагены) и антигормональные ЛС (даназол, ципротерона ацетат).**

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз лекарственного повреждения печени часто бывает затруднительным, при этом от врача требуются не только тщательный сбор анамнеза, но и хорошая ориентация в клинических и морфологических проявлениях развившегося заболевания. При постановке диагноза лекарственного повреждения печени необходимо учитывать следующие основные моменты.

- Тщательный сбор анамнеза: выяснение принимаемых ЛС, их химического строения, фармакокинетики; оценка длительности и дозы принимаемых ЛС; выяснение возможности их приема пациентом в прошлом.
- Оценка временной связи выявленных клинко-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом ЛС.
- Оценка динамики выявленных клинко-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой ЛС.
- Тщательная оценка состояния пациента после повторного (случайного) приема ЛС.
- Тщательная оценка данных **морфологического исследования биоптата** печени, часто не “вписывающихся” в рамки классического (нелекарственного) хронического диффузного заболевания печени.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо исключение других возможных причин повреждения печени (ви-

русные гепатиты, аутоиммунный гепатит, тизауризмозы, механическая желтуха, первичный склерозирующий холангит, гранулематозы).

## Общие принципы лечения

Максимально быстрая отмена ЛС, вызвавшего развитие лекарственного поражения печени.

- Синдромная терапия (выравнивание водно-электролитных сдвигов, дезинтоксикация и т.д.), экстренное использование **специфических антидотов** (если таковые имеются) при развитии признаков прогрессирующего повреждения печени, например использование инъекционной формы **N-ацетилцистеина** при остром отравлении парацетамолом.
- Использование **глюкокортикостероидов** (лучше метилированных аналогов преднизолона) позволяет в ряде случаев предотвратить развивающийся цитолиз или холестаза.

**В** | Метилпреднизолон внутрь 24—28 мг/сут

Дозу еженедельно снижают на 4 мг до нормализации биохимических показателей и обратного развития клинической симптоматики.

- Использование **урсодеоксихолевой кислоты** предпочтительно при наличии синдрома холестаза в рамках лекарственного повреждения печени; применение урсодеоксихолевой кислоты приводит к улучшению биохимических и морфологических показателей.

**В** | Урсодеоксихолевая кислота внутрь 250 мг/сут длительно

Целесообразно продолжить прием препарата в течение 4—6 нед после нор-



мализации биохимических показателей и обратного развития клинических проявлений.

Не доказано, что антиоксиданты (**α-токоферол**) положительно влияют на различные формы лекарственного гепатита.

## Литература

1. Aithal P.G., Day C. *The natural history of histologically proved drug induced liver disease.* Gut 1999; 44: 731.
2. Biour M., Poupon R., Grange J.D., et al. *Drug-induced liver injury. Twelfth updated edition of the bibliographic database of liver injuries related to drugs.* Gastroenterol Clin Biol. 1999; 23: 310.
3. Farrell G.C. *Drug-induced Liver Disease.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994.
4. Larrey D. *Drug-induced liver diseases.* J Hepatol. 2000; 32 Suppl 1: 77.
5. Lewis J.H. *Drug-induced liver disease.* Med. Clin. North. Amer. 2000; 84: 1275.
6. Kaplowitz N. *Mechanisms of liver cell injury.* J Hepatol 2000; 32 Suppl 1: 39.
7. Kaplowitz N. *Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity.* Hepatology. 2001; 33: 308.
8. Ostapowicz G., Lee W.M. *Acute hepatic failure: a western perspective.* J Gastroenterol Hepatol. 2000; 15: 480.
9. Steiger B., Fattiger K., Madon J., et al. *Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (BSEP) of rat liver.* Gastroenterol. 2000; 118: 422.
10. Zimmerman H.J. *Hepatotoxicity. The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincot: Williams and Wilkins, 1999.

## Аутоиммунный гепатит

### Указатель описаний ЛС

#### Глюкокортикоиды:

Будесонид	
Буденофальк	741
Метилпреднизолон	821
Преднизолон	895

#### Иммуносупрессоры:

Азатиоприн	
Циклоспорин	983

#### Цитостатики:

Циклофосфамид	990
---------------	-----

#### Другие ЛС:

Такролимус*	
Фитопрепараты	
Гепатофальк планта	754
Лив 52	804

**Аутоиммунный гепатит (АИГ)** — хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител.

### Классификация

Как известно, при АИГ выявляются разнообразные аутоантитела, спектр которых положен в основу общепринятой классификации. Согласно ей выделяют:

- **АИГ типа 1 (АИГ-1)**, характеризующийся циркуляцией антинуклеарных антител (ANA) — у 70—80% пациентов и/или антител к гладким мышечным клеткам (SMA) — у 50—70%, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA);
- **АИГ типа 2 (АИГ-2)** с антителами к микросомам печени или почек типа 1 (анти-LKM-1), определяемыми у 100% больных, иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночному цитозольному протеину (анти-LC-1);
- **АИГ III типа (АИГ-3)** с антителами к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). Последний тип выделяют не все авторы, многие рассматривают его как подтип АИГ-1, учитывая одинаковое клиническое течение и частое (до 74%) выявление соответствующих серологических маркеров (ANA и SMA).

Патогенетическая роль аутоантител при АИГ остается неясной.

### Эпидемиология

АИГ относится к редким заболеваниям: в Европе и Северной Америке заболеваемость составляет от 50 до 200 на 1 000 000 населения. По данным евро-

пейской и североамериканской статистики, пациенты с АИГ составляют почти 20% всех пациентов с хроническим гепатитом. В азиатских и африканских странах заболеваемость АИГ ниже, что обусловлено как широкой распространенностью вирусных гепатитов, так и отсутствием данных крупных статистических исследований. Соотношение женщин и мужчин, больных АИГ, составляет 8:1 (по другим данным, 4:1).

### Этиология и патогенез

Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-A1, -B8, -DR3, -DR4, -C4AQ0 и др.), участвующих в иммунорегуляторных процессах. Помимо антигенов гистосовместимости, несомненный интерес представляют исследования транскрипционного фактора, называемого “аутоиммунный регулятор типа 1” (AIRE-1). Имеются доказательства значения дефекта AIRE-1 в развитии аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС-1), компонентом которого в 10—20% случаев является АИГ. Вероятно, определенные мутации этого транскрипционного фактора могут лежать в основе потери толерантности к аутоантигенам печени.

Так как АИГ развивается далеко не у всех носителей указанных выше аллелей, постулируется роль дополнительных факторов, запускающих аутоиммунный процесс. Этиология АИГ остается неизвестной, поэтому правильнее называть указанные факторы не этиологическими, а триггерными (пусковыми). Имеются многочисленные наблюдения начала АИГ после инфекции вирусами гепатита А, В, С, герпеса, Эпштейна—Барра. Триггерная роль вирусной инфекции представляется двоякой. В на-

чальную фазу в ответ на внедрение вируса в организм наблюдается усиление продукции ряда цитокинов, в частности  $\alpha$ -интерферона, который усиливает экспрессию HLA I класса и индуцирует экспрессию HLA II класса на гепатоцитах; последние при этом приобретают возможность функционировать как антигенпрезентирующие клетки. В более позднюю фазу инфекции включаются специфические клеточные и гуморальные иммунные механизмы. Ввиду того что многие вирусы продуцируют белки, сходные по антигенной структуре с белками человека, цитотоксические антитела и Т-лимфоциты могут перекрестно взаимодействовать с аутоэпитопами.

Нельзя исключить, что кроме вирусов, функцию инициатора иммунопатологических процессов могут выполнять и другие факторы окружающей среды, в частности реактивные метаболиты ЛС. Метаболизирующие ЛС ферменты I и II фазы, т.е. изоферменты семейства цитохрома P450 и уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы, являются мишенями аутоиммунных реакций, индуцируемых как ЛС, так и вирусами. Вероятно, различные агенты могут запускать аутоиммунные процессы, направленные против одной и той же молекулярной мишени.

Ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит дефекту иммунорегуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным антигенам. Под воздействием разрешающих факторов это ведет к появлению “запрещенных” клонов лимфоцитов, сенсibilизированных к аутоантигенам печени и осуществляющих повреждение гепатоцитов. Среди последствий нарушения иммунорегуляции, непосредственно осуществляющих деструкцию ткани печени, наиболее вероятным представляется доминирующее значение Т-клеточной цитотоксичности.

## Клинические признаки и симптомы

Более чем у 50% пациентов первые симптомы появляются в возрасте от 10 до 30 лет; второй пик заболеваемости приходится на постменопаузу. У мужчин АИГ развивается редко. Распределение заболеваемости по возрасту, вероятно, аналогичное.

Наиболее часто заболевание развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: снижением работоспособности, артралгиями, желтушностью кожи и склер.

У 1/4 пациентов дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка.

Описаны случаи быстрого нарастания симптоматики по типу фульминантного гепатита с развитием печеночной недостаточности.

Встречаются варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т.д.

Наконец, у некоторых больных начало заболевания протекает латентно и диагноз устанавливается случайно на стадии выраженного поражения печени, у 10—20% — на стадии цирроза.

Развернутая стадия АИГ характеризуется астеническим синдромом, желтухой, лихорадкой, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, аменореей, разнообразными высыпаниями на коже. При объективном исследовании выявляются «сосудистые звездочки», ярко-розовые стрии на животе и бедрах, геморрагические и угревые высыпания на коже, кушингоидное перераспределение жира (даже до применения глюкокортикоидов), гепатомегалия, спленоме-

галия. В 10—40% случаев пальпаторно определяется болезненность в правом подреберье. На стадии цирроза присоединяются признаки портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

АИГ свойственны многообразные системные проявления, наиболее частым из которых бывают артралгии с локализацией как в крупных, так и в мелких суставах. Могут наблюдаться также полимиозит, лимфаденопатия, пневмонит, перикардит, миокардит, тиреоидит Хасимото, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, синдром Шегрена, язвенный колит, сахарный диабет, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, гиперэозинофильный синдром и др. Крайне разнообразны поражения кожи: красный плоский лишай, аллергический капиллярит, сосудистые язвы конечностей, геморрагический васкулит, псориаз, пемфигоид, узловатая эритема, узловатое пруриго.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Международной группой по изучению АИГ предложена балльная система диагностики заболевания (см. табл. 32.4).

Между АИГ-1 и АИГ-2, помимо серологических, имеются также клинические различия. АИГ-1 может развиваться в любом возрасте, однако типично бимодальное распределение (10—20 лет и постменопауза). Формирование цирроза отмечается у 43% нелеченых пациентов в течение 3 лет. У большинства пациентов наблюдается хороший ответ на терапию КС, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.

АИГ-2 наблюдается значительно реже (10—15% пациентов с АИГ) и преимуще-

**Таблица 32.4 Балльная система диагностики аутоиммунного гепатита**

Параметры	Баллы
<b>1. Пол:</b>	
Женский	+2
Мужской	0
<b>2. Соотношение активности щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы:</b>	
более 3	-2
менее 3	+2
<b>3. Концентрация <math>\gamma</math>-глобулинов или IgG:</b>	
выше нормы более чем в 2 раза	+3
выше нормы в 1,5—2 раза	+2
выше нормы менее чем в 1,5 раза	+1
ниже нормы	0
<b>4. Титр антинуклеарных антител, антител к гладким мышечным клеткам или антител к микросомам печени или почек типа 1:</b>	
более 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
менее 1:40	0
<b>5. Наличие антимитохондриальных антител:</b>	
да	-2
нет	0
<b>6. Наличие антител к поверхностному антигену вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита А класса IgM</b>	-3
<b>7. Наличие РНК вируса гепатита С или других гепатотропных вирусов</b>	-3
<b>8. Наличие антител к вирусу гепатита С по данным рекомбинантного иммуноблоттинга</b>	-2
<b>9. Результаты всех указанных анализов (6, 7, 8) отрицательные</b>	+3
<b>10. Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания</b>	+1
<b>11. Применение гепатотоксичных препаратов:</b>	
да	-2
нет	+1
<b>12. Переливание крови в анамнезе:</b>	
да	-2
нет	+1
<b>13. Употребление алкоголя:</b>	
мужчины: менее 35 г/сут, женщины: менее 25 г/сут	+2
мужчины: 35—50 г/сут женщины: 25—40 г/сут	0
мужчины: 50—80 г/сут женщины: 40—60 г/сут	-1
мужчины: более 80 г/сут женщины: более 60 г/сут	-2
<b>14. Гистологические признаки:</b>	
лобулярный гепатит + мостовидные некрозы	+3
только ступенчатые некрозы	+2
розетки	+1
плазматические клетки	+1
поражение желчных протоков	-1
другие этиологические признаки	-3
<b>15. Наличие антигенов HLA-B8, -DR3 или -DR4</b>	+1
<b>16. Ответ на лечение кортикостероидами:</b>	
полная ремиссия	+2
частичная ремиссия	0
отсутствие эффекта	-2
обострение	-3
<b>Сумма баллов, определяющая диагноз</b>	
<i>до лечения:</i>	
определенный	Более 15
вероятный	10—15
<i>после лечения</i>	
определенный	Более 17
вероятный	12—17

ственно у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Взрослые составляют 20% от общего числа пациентов в Европе и лишь 4% в США. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в 2 раза чаще, чем при АИГ-1 (у 82%), что определяет худший прогноз. АИГ-2 более резистентен к иммуносупрессивной терапии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

## Общие принципы лечения

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводят на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой до сегодняшнего дня остаются глюкокортикостероиды. Препаратами выбора служат преднизолон или метилпреднизолон; применение последнего сопряжено с меньшими побочными эффектами ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. Применяют следующую схему.

### 1-я неделя:

**А** | Преднизолон внутрь 60 мг/сут

### 2-я неделя:

**А** | Преднизолон внутрь 40 мг/сут

### 3-я и 4-я недели:

**А** | Преднизолон внутрь 30 мг/сут

### Поддерживающая доза:

**А** | Преднизолон внутрь 20 мг/сут

Относительные противопоказания к применению схемы:

- постменопауза;
- остеопороз;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия.

С целью повышения эффективности иммуносупрессивной терапии и уменьшения дозы и, соответственно, побочных эффектов КС к терапии нередко добавляют **азатиоприн**, представляющий собой производное 6-меркаптопурина и обладающий антипролиферативной активностью. Применяют следующую схему.

### 1-я неделя:

**А** | Преднизолон внутрь 30 мг/сут

+

**Б** | Азатиоприн 100 мг/сут

### 2-я неделя:

**А** | Преднизолон внутрь 20 мг/сут

+

**Б** | Азатиоприн внутрь 50 мг/сут

### 3-я и 4-я недели:

**А** | Преднизолон внутрь 15 мг/сут

+

**Б** | Азатиоприн внутрь 50 мг/сут

### Поддерживающая доза:

**А** | Преднизолон внутрь 10 мг/сут

+

**Б** | Азатиоприн внутрь 50 мг/сут

### Противопоказания к применению схемы:

- беременность;
- цитопения;
- злокачественная опухоль;
- непереносимость азатиоприна.

Обе схемы лечения одинаково эффективны: 5- и 10-летняя выживаемость пациентов на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94 и 90% соответственно. Однако полное исчезновение биохимических, серологических и гистоло-

гических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 31%. Перед отменой иммуносупрессоров обязательно выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности АИГ, а после отмены — регулярное обследование пациентов не реже 1 раза в 6 мес с применением клинических и биохимических методов. В случае недостаточной эффективности стандартных схем иммуносупрессивной терапии М.Р. Manns (1999 г.) рекомендует повышение дозы **азатиоприна** до 150 мг/сут, что не сопровождается существенным увеличением частоты побочных эффектов.

Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость **преднизолона** и **азатиоприна** дают основания для назначения других иммуносупрессоров, таких как **циклоспорин**, **такролимус**, **циклофосфамид**. Перспективным представляется применение КС нового поколения **будесонида**, обладающего высоким сродством к рецепторам КС (в 15 раз выше, чем у преднизолона) и минимальными системными побочными эффектами.

Показания к **трансплантации печени** при АИГ определяются как развитием декомпенсированного цирроза или множественными рецидивами заболевания, так и выраженными побочными эффектами стероидной и цитостатической терапии. 5-летняя выживаемость превышает 90%. Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия не только предотвращает отторжение трансплантата, но и позволяет купировать рецидив АИГ.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Перед началом терапии необходима верификация диагноза. Наиболее сложная

клиническая ситуация возникает при наличии у пациента хронического гепатита С с выраженными иммунопатологическими проявлениями. У таких пациентов возможны три варианта тактики лечения: 1) выбор терапии в зависимости от титров аутоантител (при титре ANA, SMA или анти-LKM-1 более 1:80 назначают иммуносупрессоры); 2) лечение иммуносупрессорами ввиду их большей безопасности; 3) подавление аутоиммунного компонента иммуносупрессорами с последующим назначением  $\alpha$ -интерферона.

Необоснованное назначение  $\alpha$ -интерферона пациенту с АИГ представляет серьезную опасность ввиду возможного ухудшения функции печени вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности.

Кроме того, нецелесообразно, а иногда и опасно применение при АИГ препаратов метаболического действия (так называемых гепатопротекторов).

---

### Оценка эффективности лечения

---

Эффективность лечения оценивают по нормализации клинической картины, биохимических показателей и гистологической картины.

---

### Прогноз

---

Прогноз при нелеченом АИГ плохой: 5-летняя выживаемость составляет 50%, 10-летняя — 10%. В то же время применение современных схем иммуносупрессивной терапии позволяет эффективно контролировать течение заболевания. По данным А.Ж. Czaja (1998 г.), 20-летняя выживаемость пациентов с АИГ на фоне терапии превышает 80%.

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести, 2001.
2. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 1998; 14: 242—9.
3. Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 1995; 333: 958—63.



## Первичный билиарный цирроз

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Рифампицин 915

#### Бифосфонаты:

Бифосфонаты

#### Производные деоксихолевой кислоты:

Урсодеоксихолевая кислота 948

Урсофальк 951

#### Ионообменные смолы:

Колестипол\*\*

Колестирамин 790

#### Цитостатики:

Метотрексат

#### Опиоиды:

Налоксон 847

Налтрексон 848

#### Другие ЛС:

Кальция препараты

Колхицин

Фитопрепараты

Гепатофальк планта 754

Лив 52 804

Эстрогены

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков аутоиммунной природы, при котором постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии печеночной недостаточности.

### Эпидемиология

Чаще болеют женщины возрасте 40—60 лет, которые составляют 90% пациентов с диагнозом ПБЦ. Средняя распространенность ПБЦ составляет 40—150 на 1 000 000 населения.

### Этиология и патогенез

Главным иммунопатологическим маркером ПБЦ служат антимитохондриальные антитела (АМА), направленные против пируватдегидрогеназы или других 2-оксокислотодегидрогеназных ферментов, расположенных на внутренней мембране митохондрий. Их патогенетическая роль неясна и их титры не коррелируют с тяжестью или со стадией заболевания. Основное значение в непосредственном повреждении внутрипеченочных желчных протоков отводят Т-лимфоцитам, при этом аутоантигены, экспрессия которых вызывает клеточный иммунный ответ, пока не установлены.

### Клинические признаки и симптомы

Заболевание обычно начинается незаметно и протекает бессимптомно на протяжении ряда лет. ПБЦ часто диагностируют случайно при обнаружении повышенного уровня щелочной фосфатазы (ЩФ). Первым проявлением ПБЦ может быть кожный зуд. По мере прогрессирования заболевания может возникнуть стеаторея, появляются ксантомы на коже и сухожилиях и ксантелазмы вокруг век, опре-

деляются гепато- и спленомегалия, развиваются остеопороз, остеомаляция. Желтуха и проявления портальной гипертензии обычно определяются на поздних стадиях болезни.

ПБЦ может сочетаться с синдромом Шегрена, аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Рейно, склеродермией, гипотиреозом и целиакией.

В начале заболевания в клиническом анализе крови отклонения отсутствуют. При исследовании печеночных проб определяется холестаз: повышен уровень ЩФ, холестерина и особенно липопротеинов высокой плотности, а на поздних стадиях — билирубин. У 95% пациентов определяются АМА, повышен также уровень IgM.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основывается на выявлении холестаза по данным биохимического исследования (часто изолированно повышен уровень ЩФ) и АМА в сыворотке крови в совокупности с характерными данными биопсии печени.

В зависимости от гистологической картины выделяют четыре стадии ПБЦ: I стадия — свежие повреждения желчных канальцев; портальный гепатит, гранулемы; II — пролиферация желчных канальцев; перипортальный гепатит; III — склерозирование; мостовидные некрозы, септальный фиброз; IV — цирроз.

### Дифференциальный диагноз

Заболевание следует дифференцировать от хронической билиарной обструкции (конкремент или стриктура), карциномы желчных протоков, первичного склерозирующего холангита, саркоидо-

за, лекарственного поражения печени (например, вызванного хлорпромазином) и в некоторых случаях от хронического гепатита. У пациентов с клинической и гистологической картиной первичного билиарного цирроза в отсутствие АМА диагностируют аутоиммунный холангит. У этих пациентов ниже уровень IgM сыворотки крови, а также чаще определяются антитела к гладким мышечным клеткам и антинуклеарные антитела. У некоторых пациентов имеются черты и первичного билиарного цирроза и аутоиммунного гепатита — проявления перекрестного синдрома.

### Общие принципы лечения

Для лечения кожного зуда рекомендуются применение следующих ЛС:

**С** Колестирамин внутрь 400 мг 3 р/сут, растворив в воде или соке **или**  
 Колестипол внутрь 500 мг 3 р/сут, растворив в воде или соке **или**  
 Рифампицин внутрь 150–300 мг 2 р/сут **или**  
 Налоксон в/в 0,2 мкг/кг/мин **или**  
 Налтрексон внутрь 50 мг/сут

При развитии **стеатореи** возникает дефицит витаминов А, К и D. На фоне приема **колестирамина** или **колестипола** недостаточность витаминов может усугубляться. Дозы витаминов следует подбирать индивидуально.

Для профилактики **остеомаляции** назначают препараты кальция (500 мг 3 р/сут) (эффективность препаратов кальция для профилактики остеопороза не доказана). По некоторым данным, при лечении остеопороза эффективны **пероральные бифосфонаты** и **эстрогены**.

**УДХК** является препаратом выбора. Длительный прием УДХК замедляет прогрессирование болезни, улучшает отдаленную выживаемость, уменьшает риск развития варикозно-расширенных вен пищевода, увеличивает время до трансплантации печени. УДХК хорошо переносится, не оказывает токсического действия.

**В** *УДХК внутрь 13–15 мг/кг/сут в 1 или 2 приема*

При недостаточной эффективности — увеличение дозы УДХК до 20–25 мг/кг/сут.

Применение **колхицина** и **метотрексата** уменьшает выраженность клинических симптомов, снижает уровень ЩФ и билирубина сыворотки крови. На фоне приема метотрексата может улучшаться гистологическая картина печени.

**В** *Колхицин внутрь 0,6 мг 2/сут или Метотрексат внутрь 15 мг/нед*

Для пациентов с последними стадиями болезни методом выбора является **трансплантация печени**.

## Ошибки и необоснованные назначения

Пеницилламин, КС, азатиоприн не эффективны при ПБЦ. Применение циклоспорина ограничивается его нефротоксичностью и гипертензивным эффектом. Хлорамбуцил не используют из-за его высокой миелотоксичности и риска развития некурабельного лейкоза при длительном применении.

## Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают при контроле уменьшения выраженности

клинических и биохимических (ЩФ, ГГТ) признаков холестаза, по улучшению гистологической картины печени.

## Прогноз

Средняя продолжительность жизни для пациентов с клиническими проявлениями составляет 7–10 лет. У 1/3 пациентов с бессимптомным течением симптомы могут развиваться в период до 15 лет. С выживаемостью коррелирует уровень билирубинемии. Для определения прогноза наиболее широко используется модель клиники Мейо, не зависящая от данных биопсии печени. В этой модели учитываются возраст, уровни билирубина и альбумина сыворотки крови, протромбиновое время, наличие отеков. На поздних стадиях болезни к неблагоприятным прогностическим факторам относят пожилой возраст, высокий уровень билирубина сыворотки крови, отеки, низкий уровень альбумина сыворотки крови, увеличение протромбинового времени и кровотечение из варикозно-расширенных вен. У пациентов с первичным билиарным циррозом риск развития опухолей гепатобилиарной зоны выше, чем в целом в популяции. Годичная выживаемость после трансплантации печени у пациентов с ПБЦ составляет 85–90%. У 20% пациентов в течение 3 лет развивается рецидив, что, по-видимому, не влияет на выживаемость.

## Литература

1. Ивашкин В.Т. Лечение первичного билиарного цирроза печени. Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. 1993;2: 22–7.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести, 2001.

3. Широкова Е.Н., Золотаревский В.Б. Первичный билиарный цирроз. В кн: Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей*. М.: М-Весту, 2002; с. 190—201.
4. Heathcote E.J. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31:1005.
5. Kowley K.V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am. J. Med.* 2000; 108:481.
6. Prince M.I., et al. Primary biliary cirrhosis: new perspectives in diagnosis and treatment. *Postgrad Med J* 2000; 76:199.
7. Loof L., Adami H.O., Sparen P., et al. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a population based study from Sweden. *Hepatology*. 1994; 20: 101—4.
8. Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology*. 1990; 11: 884—7.
9. Kaplan M.M. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1570—80.
10. Poupon R.E., Poupon R., Balkau B. Ursodiol for the long term treatment of primary biliary cirrhosis: UDCA—PBC Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1342—7.
11. Lindor K.D., Jorgensen R.A., Dickson E.R. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72:1137—40.
12. Hendrickse M., Rigney E., Gjaffer M.H., et al. Low-dose methotrexate in primary biliary cirrhosis: long term results of placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 1999; 117: 400—7.

## Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина

**Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ АТ) — врожденный метаболический дефект, вызывающий холестаза и цирроз печени у детей.**

$\alpha_1$ АТ представляет собой гликопротеин, который при электрофорезе перемещается с  $\alpha$ -глобулинами. Имеет относительно короткий период полураспада — 4—5 дней.  $\alpha_1$ АТ синтезируется в печени, моноцитах, альвеолярных макрофагах, почках и тонкой кишке. Обнаруживается в дуоденальном и бронхиальном секретах, цереброспинальной жидкости, грудном молоке. Повышение уровня  $\alpha_1$ АТ наблюдается при воспалении, опухолях, беременности, приеме препаратов, содержащих эстрогены.

Генетически обусловленный дефицит  $\alpha_1$ АТ, ассоциированный с ранним развитием эмфиземы легких у взрослых, был открыт в 1963 г. Т. Laurell и S. Eriksson. Спустя 6 лет в 1969 г. Y.L. Sharp и соавт. описали связь недостаточности  $\alpha_1$ АТ с развитием цирроза печени у детей.

$\alpha_1$ АТ кодируется геном, расположенным в длинном плече 14-й хромосомы. Дефицит  $\alpha_1$ АТ наследуется по аутосомно-кодминантному типу. Номенклатура фенотипов  $\alpha_1$ АТ, как и других ингибиторов протеаз (Pi), основывается на электрофоретической подвижности белка. Нормальный белок обозначают буквой М, быстро перемещающийся — F, медленно перемещающиеся — Р и S, и самый медленный — Z. Варианты со сходными электрофоретическими свойствами дополнительно классифицируются по географическим зонам, в которых они выделены.

### Эпидемиология

Существует не менее 75 различных аллелей гена, кодирующего  $\alpha_1$ АТ. Это при-

водит к появлению фенотипов с различной степенью активности  $\alpha_1$ АТ. Аллель М обуславливает 50% активности  $\alpha_1$ АТ в сыворотке крови, а мутантные аллели Р и S — 12,5 и 30% соответственно.

Нормальный фенотип обозначается PiMM. Цирроз печени развивается при фенотипе PiZZ. Связь формирования цирроза с фенотипами PiSZ и PiFZ остается неясной. Редко встречается “нулевой” фенотип, который связан с развитием эмфиземы легких и не связан с формированием заболевания печени.

Наиболее часто в популяции встречается нормальный фенотип PiMM — от 86 до 99% в зависимости от географической зоны. Следующими по частоте выявляются аллели PiS и PiZ, составляющие 3 и 1% соответственно. Фенотип PiZZ встречается с частотой 1: 3630, а фенотип PiSZ — 1: 830.

### Этиология и патогенез

$\alpha_1$ АТ ингибирует трипсин и другие протеазы: химотрипсин, панкреатическую эластазу, ренин, урокиназу, фактор Хагемана и протеазы полиморфно-ядерных лейкоцитов. Его недостаточность приводит к повышению активности протеаз, в особенности эластазы нейтрофилов. Высокая активность последней вызывает “протеолитическую атаку” в легких и приводит к развитию эмфиземы.

Поражение печени связывают не с “протеолитической атакой”, характерной для поражения легких, а с **накоплением  $\alpha_1$ АТ в ткани печени**. При мутантном фенотипе  $\alpha_1$ АТ полимеризуется в эндоплазматической сети, что делает невозможным его секрецию и приводит к накоплению в гепатоците. Факторами, способствующими полимеризации и на-

коплению мутантного белка в ткани печени, служат повышение температуры и угнетение деградации  $\alpha_1$ АТ.

Высокая частота обнаружения маркеров гепатитов В и С у пациентов с дефицитом  $\alpha_1$ АТ дает основание предполагать дополнительную **разрешающую роль вирусов гепатитов** в формировании поражения печени.

## Клинические признаки и симптомы

Дефицит  $\alpha_1$ АТ приводит к поражению нескольких органов и систем: заболеваниям печени у новорожденных, детей и взрослых, ранней эмфиземе легких у взрослых, мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту, фиброзу поджелудочной железы.

Поражение печени регистрируется при фенотипах PiZZ и PiMZ.

У 20% новорожденных с фенотипом PiZZ развивается неонатальный холестаз, а **желтуха** является первым симптомом недостаточности  $\alpha_1$ АТ:

- в клинической картине наблюдаются умеренная гепато- и спленомегалия;
- в анализах крови: гипербилирубинемия (увеличение уровня прямого билирубина в 4—20 раз); повышение активности маркеров холестаза:  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ); умеренное увеличение активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ);
- в большинстве случаев холестаз у новорожденных разрешается самостоятельно к возрасту 3—4 мес. Реже заболевание прогрессирует с развитием печеночной недостаточности к возрасту 6—8 мес;
- гепатомегалия и повышенная активность трансаминаз у пациентов с раз-

решившимся холестазом рассматриваются как неблагоприятные факторы, указывающие на формирование цирроза печени в среднем в течение 6 лет. Риск развития цирроза и смерти от заболевания печени у пациентов с неонатальным холестазом составляет 60%;

- у 20% пациентов наблюдается самостоятельное разрешение заболевания печени.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Специфический тест: определение фенотипа дефицита  $\alpha_1$ АТ в сыворотке крови.
- Пренатальная диагностика: анализ амниотической жидкости (в норме активность  $\alpha_1$ АТ в ней составляет 10% от данного показателя в сыворотке крови).
- **Морфологическое исследование биоптатов печени:** изменения в ткани печени зависят от стадии заболевания:
  - у новорожденных отмечают наличие гигантских клеток, холестаза, умеренного стеатоза, портального фиброза, пролиферации желчных протоков;
  - на более поздних стадиях заболевания наблюдаются выраженный портальный фиброз и цирроз печени;
  - характерными признаками дефицита  $\alpha_1$ АТ на ультраструктурном уровне являются агрегация эозинофилов и наличие PAS-положительных резистентных к диастазе глобулярных включений в эндоплазматической сети перипортальных гепатоцитов.

## Дифференциальный диагноз

Дефицит  $\alpha_1$ АТ должен быть исключен во всех случаях:

- неонатального холестаза;
- независимо от возраста при хронических заболеваниях печени неуточненной этиологии.

## Общие принципы лечения

- Специфическая терапия не разработана.
- Отказ от курения снижает темп прогрессирования эмфиземы легких, обусловленной дефицитом  $\alpha_1$ АТ.
- Применяют донорский или генно-инженерный  $\alpha_1$ АТ.
- В качестве потенциально более эффективного метода лечения заболевания легких рассматривается генная терапия.
- Дефицит  $\alpha_1$ АТ является вторым по частоте после билиарной атрезии показанием к **трансплантации печени** у детей.

## Прогноз

Риск развития хронического гепатита и цирроза у взрослых с фенотипом PiZZ увеличивается с возрастом и составляет 2% в возрасте 20—40 лет, 5% в возрасте 40—50 лет и 15% в возрасте старше 50 лет. Риск развития гепато-

целлюлярной карциномы составляет 2—3% в год.

Пятилетняя выживаемость у детей **после трансплантации печени** составляет 83%. Для взрослых аналогичный показатель несколько ниже (60%).

## Литература

1. Надинская М.Ю. Дефицит  $\alpha_1$ -анти трипсина и другие врожденные заболевания печени, обусловленные нарушениями метаболизма. В кн: Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей*. М.: М-Вести. 2002; с. 236—46.
2. Головюк Е.Л., Лукина Е.А., Ивашкин В.Т. и др. Случай длительного течения и поздней клинической манифестации недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2002; 5: 78—82.
3. Chisman F.R.  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. In: Zakim D., Boyer T.D. *Hepatology: A Text book of Liver Disease*. USA, Harcourt brecee and Comp. 1996; p. 1565—73.
4. Sharp H.L. Wherefore art through liver disease associated with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency? *Hepatology*. 1995; 22: 666.
5. Sveger T., Eriksson S. The liver in adolescents with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1995; 22: 514.

# Гемохроматоз

## Указатель описаний ЛС

Комплексообразующие  
соединения:

Дефероксамин

**Гемохроматоз — HLA-ассоциированное, полисистемное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное генетическим дефектом, который приводит к повышенному всасыванию железа в желудочно-кишечном тракте.**

Впервые гемохроматоз описан М. Troisier (1871 г.) как симптомокомплекс, связанный с накоплением железа в организме, характеризующийся сахарным диабетом, пигментацией кожи, циррозом печени. В 1889 г. F.D. Reclinghausen ввел термин «гемохроматоз», отражающий одну из особенностей болезни: необычную окраску кожи и внутренних органов. Как наследственное нарушение метаболизма железа, первичный гемохроматоз впервые определен G.H. Sheldon (1922 г.).

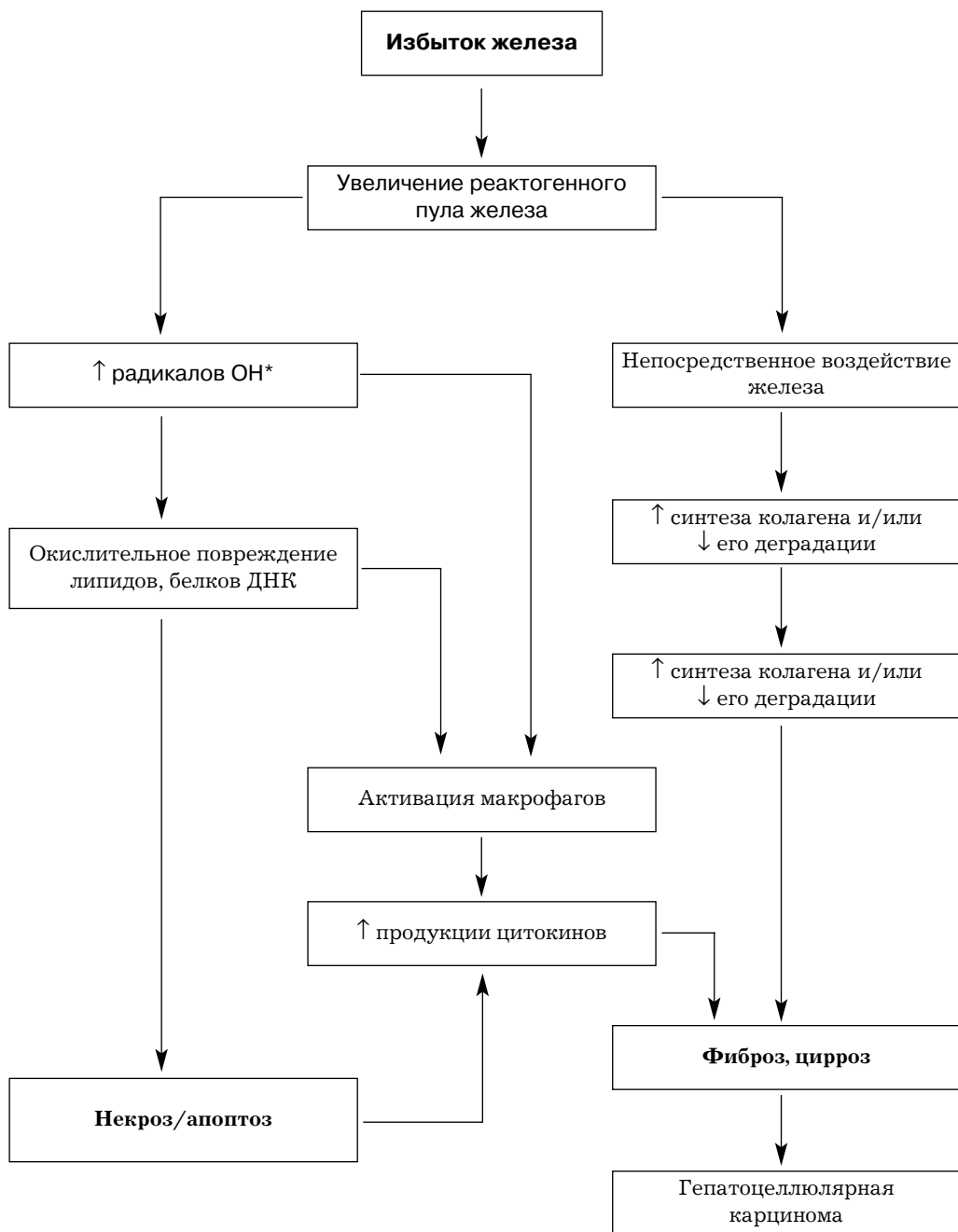
## Эпидемиология

Заболеваемость среди жителей европейского сообщества составляет от 1: 300 до 1: 10—12 человек. За последние 20 лет выявлена высокая распространенность наследственного гемохроматоза у людей с человеческим лейкоцитарным антигеном HLA-A3, -B7, -B14, -A11 (72—78 % HLA-A3 и 20—22% HLA-B14).

## Этиология и патогенез

В 1996 г. G.N. Feder описал 2 мутации (C282Y и H63D) гена **HFE**, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы в локусе A3 HLA. Данный ген кодирует структуру белка, взаимодействующего с рецептором трансферрина. В результате данного взаимодействия уменьшается сродство рецептора к комплексу трансферрин—железо. Таким образом, **мутация гена HFE нарушает опосредованный трансферрином захват железа энтероцитами двенадцатиперстной кишки**, вследствие чего формируется ложный сигнал о наличии низкого содержания железа в организме. Это приводит к повышенной выработке железосвязывающего белка DCT-1 в ворсинках дуоденоцитов с после-



**АЛГОРИТМ****механизма повреждающего действия избыточного железа**

дующим ускорением захвата алиментарного железа. Потенциальная токсичность избыточного, превышающего емкость железосвязывающих белков железа, объясняется его способностью как металла с переменной валентностью запускать цепные свободнорадикальные реакции окисления, приводящие к токсическому повреждению органелл и генетических структур клетки, к повышенному синтезу коллагена и развитию опухолей.

### Клинические признаки и симптомы

В течение гемохроматоза выделяют 3 стадии:

- Гемохроматоз без перегрузки железом.
- Перегрузка железом без клинических проявлений.
- Стадия клинических проявлений.

Повреждение тканей начинается через много лет, в течение которых происходит избыточное всасывание и накопление повышенного количества железа в организме (в общей сложности более 5 г).

- У большинства пациентов **железо** откладывается, в первую очередь, в печени, и соответственно у 95% пациентов имеются клинические и лабораторные признаки поражения данного органа.
- **Сахарный диабет** — второй по частоте признак гемохроматоза. Его проявления наблюдаются в 30—60% случаев.
- **Артропатия** наблюдается у 25—50% пациентов и почти всегда сопровождается артралгией.
- Признаки **заболевания сердца** выявляются у 20—30% пациентов (кардиомиопатия и ее осложнения — наиболее частая причина смерти молодых пациентов).
- Среди других клинических симптомов

описаны **меланодермия, импотенция, аменорея.**

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика первичного гемохроматоза основывается на наличии:

- клинических симптомов;
- **высоких показателей обмена железа в сыворотке крови** (повышение уровня железа, насыщения трансферрина железом — **НТЖ** — и **ферритина**) и **экскреции железа с мочой** (дисфераловая проба считается положительной при экскреции железа более 5—10 мг/сут);
- характерной **морфологической картине ткани печени**;
- результатов **генетического тестирования**.

Примерно у 5—10% гомозиготных пациентов показатели обмена железа в сыворотке крови находятся в пределах нормы. Наиболее информативными лабораторными тестами являются:

- **определение коэффициента НТЖ, равного** отношению железа сыворотки крови к общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС); чувствительность данного теста составляет 90%, специфичность 62%;
- **определение ферритина** сыворотки крови. Данный показатель отражает уровень запасов железа в организме, однако необходимо иметь в виду, что он может повышаться при воспалительных и опухолевых процессах;
- **Биопсия печени** долгое время являлась “золотым стандартом” при постановке диагноза наследственного гемохроматоза. Сегодня считается, что биопсия печени показана в первую очередь пациентам с другими факторами риска развития болезней печени

(алкоголь, вирусы гепатита). Традиционным полуколичественным методом оценки запасов железа в печени является окраска гистологического препарата по Перлсу. Следующим этапом оценки является определение концентрации железа в ткани печени и вычисление печеночного индекса железа (ПИЖ).

С внедрением в практику генетического тестирования стало увеличиваться количество пациентов, которым поставлен диагноз гемохроматоза, а клинические признаки заболевания отсутствуют. Гомозиготные по гену C282Y пациенты составляют группу риска развития перегрузки железом.

### Дифференциальный диагноз

В круг дифференциально-диагностического поиска необходимо включать разнородную группу болезней. Наиболее часто встречающиеся заболевания, при которых наблюдается **синдром перегрузки железом** перечислены в **табл. 32.5**.

Алгоритм дифференциально-диагностического поиска при синдроме перегрузки железом представлен на **стр. 451**.

### Общие принципы лечения

Цели лечения:

- удаление из организма избыточного количества железа;
- профилактика осложнений заболевания (сахарный диабет, кардиомиопатия, печеночная недостаточность).

### Диета

Целесообразно ограничить прием мяса, гречневой крупы, яблок, гранатов и других продуктов с высоким содержанием гемового железа. Не рекомендуется применение большого количества аскорбиновой кислоты, способствующей всасыванию железа, алкоголя.

### Симптоматическая терапия

- Начальный курс лечения: **кровопускания** в объеме 500 мл в неделю проводятся в амбулаторных условиях. Одновременно в динамике контролируют уровень гемоглобина. Периодически определяют уровень **ферритина** сыворотки крови (1 раз в 3 мес при выраженной и 1 раз в месяц при умеренной перегрузке) до получения показателя 50 мкг/л.

**Таблица 32.5 Заболевания, при которых наблюдается синдром перегрузки железом**

Заболевание	Механизм перегрузки
Талассемия, сидеробластная анемия, врожденная дисэритропоэтическая анемия	Неэффективный эритропоэз + переливание крови
Переливание крови, применение препаратов железа, сидероз Баунти	Избыточное поступление железа + генетический фактор
Атрансферринемия, дефицит церулоплазмينا	Дефекты транспорта и метаболизм железа
Поздняя кожная порфирия	Наследуется сцеплено с геном HFE
Наследственная гемолитическая анемия	Наследуется сцеплено с геном HFE
Алкогольная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, портосистемный шунт	Повышенная абсорбция алиментарного железа
Локальный сидероз (легочный, почечный)	Диapedез эритроцитов хронический внутрисосудистый гемолиз

**АЛГОРИТМ****диагностического поиска при синдроме перегрузки железом**

- Поддерживающее лечение: после начального курса лечения основная часть пациентов не нуждаются в кровопусканиях в течение нескольких лет. При необходимости венесекции проводят 3—4 раза в год. Динамический контроль осуществляют путем определения уровня ферритина сыворотки крови.
- Терапия **комплексобразующими ЛС**.

**В** Дефероксамин в/м 1 г/сут.

На фоне длительного применения возможно помутнение хрусталика.

### Ошибки и необоснованные назначения

Терапия комплексообразующими средствами (так называемыми хелаторами железа) менее эффективна, может давать побочные эффекты, при этом требуется парентеральное введение препарата.

### Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают путем определения количества выделяемого с мочой железа.

## Прогноз

У пациентов до развития цирроза печени кровопускания позволяют отсрочить или даже предотвратить его возникновение. Принципиальное значение имеет активное раннее установление диагноза, для чего эффективен **семейный и популяционный скрининг**. Первичное обследование всех родственников первой степени родства больного гемохроматозом проводят в возрасте моложе 20 лет путем определения сывороточных показателей обмена железа. С целью семейного отбора в развитых странах широко применяют генетический анализ. Первоначальный косвенный популяционный отбор осуществляют путем определения уровней железа, ферритина и НТЖ в сыворотке крови. Биопсию печени проводят при необходимости подтверждения диагноза и определения стадии заболевания печени. Активно изучаются возможности и экономическая эффективность широкомасштабных генетических исследований.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Синдром перегрузки железом у больных хроническими вирусными гепатитами. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2001; 4: 57—8.
1. Павлов Ч.С. Наследственный гемохроматоз. В кн: Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей.* М.: М-Вести. 2002; с. 209—19.
1. Павлов Ч.С. Гемохроматоз: диагностика и лечение. *Клин перспективы гастроэнтерол, гепатол.* 2001; 5: 2—8.
1. Bothwell T.H., MacPhail A.P. *Hereditary hemochromatosis: etiologic, pathologic, and clinical aspects. Seminars in hematology.* 1998; 1: 55—71.
1. George P.M., Conaghan C., Angus H.B., et al. Comparison of histological and biochemical hepatic iron indexes in the diagnosis of genetic hemochromatosis. *J Clin Pathol.* 1996; 49: 159—63.
1. Niederau C., Fischer R., Pursehel A., et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996; 110: 1107—19.

## Болезнь Вильсона

### Указатель описаний ЛС

#### Витамины:

Пиридоксин

#### Комплексообразующие соединения:

Пеницилламин 883

#### Другие ЛС:

Тетратиомolibдат

Триентин\*

Цинка ацетат

Цинка сульфат 996

**Болезнь Вильсона (БВ; син.: гепатоцеллюлярная дистрофия, Болезнь Вильсона—Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация)** — редкое наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте (составляет 15—20% от всех заболеваний печени у детей) и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме.

В 1883 г. С. Westphal и А. Strumpell описали сочетающееся с циррозом печени хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, назвав его псевдосклерозом. В 1912 г. S. Wilson опубликовал подробное описание клинической картины болезни, а саму болезнь назвал прогрессирующей лентикулярной дегенерацией. Н. Hall в 1921 г. показал, что за названиями “псевдосклероз” и “гепатолентикулярная дегенерация” скрывается одна нозология и ввел термин “болезнь Вильсона”.

### Эпидемиология

БВ встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Распространенность БВ в среднем составляет 30 случаев на 1 000 000 человек. Высокая распространенность отмечается в регионах, где существуют близкородственные браки (Иран, Йемен, Ирландия). Гетерозиготные носители встречаются с частотой 1: 224 человек.

### Этиология и патогенез

БВ наследуется по рецессивному типу и передается с геном, расположенным в 13-й хромосоме. Ген, впервые изолированный в 1993 г., экспрессируется в печени, почках, плаценте. Его продукт — белок-переносчик катионов, АТФазного типа, локализуется в цитоплазме и пластинчатом комплексе клеток печени и головного мозга. Мутация гена (отмечается у 20—60% больных) приводит к изменению в структуре транспортного белка, что обуславливает нарушение экскреции меди желчью и синтеза це-

**рулоплазмина.** Выступая как прооксидант, избыточная медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов универсальный механизм клетки. На начальных стадиях болезни **медь накапливается в печени**, что приводит к развитию **гепатита, цирроза** или **фульминантной печеночной недостаточности**. В дальнейшем избыточное количество меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение.

### Клинические признаки и симптомы

В течении БВ выделяют **две стадии**:

1. Латентная стадия длительностью в среднем 5—7 лет.
2. Стадия клинических проявлений (печеночных, неврологических).

У детей БВ обычно проявляется одним из вариантов поражения печени (у 42% пациентов). Клинические симптомы заболевания развиваются в возрасте старше 4—5 лет, хотя практически с рождения отмечается умеренно повышенный уровень печеночных аминотрансфераз. Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития **желтухи**, астенического синдрома, анорексии.

После того как печень насыщается медью (в ряде случаев бессимптомно), она перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведет к **нейропсихическим проявлениям**, которые чаще всего развиваются во втором и третьем десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая симптоматика наблюдается у 34 и 10% пациентов соответственно. В ряде случаев БВ одновременно проявляется печеночной и неврологической или психопатологической симптоматикой.

У 15% пациентов заболевание проявляется **гематологическими синдромами**, и прежде всего **гемолитической анемией**. Накопление меди в роговице происходит после насыщения медью печени, практически одновременно с появлением неврологической или психопатологической симптоматики. **Кольца Кайзера—Флейшера (ККФ)** могут отсутствовать у детей и подростков с печеночной симптоматикой.

При БВ поражаются также почки, кожа, сердце, кости и суставы, эндокринная система.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

О наличии БВ можно предположить при необъяснимом увеличении активности аминотрансфераз, **фульминантная печеночная недостаточность, хронический гепатит, цирроз печени**;

- неврологические изменения неустановленной этиологии; **изменение поведения, координации движений**;
- **психические симптомы** в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени;
- **ККФ**, определяемые при офтальмологическом исследовании;
- приобретенная **гемолитическая анемия** при отрицательной пробе Кумбса;
- отягощенный по БВ семейный анамнез.

Диагностика БВ основывается на проведении следующих тестов (**табл. 32.6**).

### Общие принципы лечения

Цели лечения:

- уменьшение поступления меди с пищей;
- уменьшение запасов меди в организме.

Таблица 32.6 Тесты, применяемые для диагностики болезни Вильсона

Показатель	Единицы измерения	Границы нормы	Наличие болезни Вильсона
Кольца Кайзера—Флейшера	—	В норме отсутствуют	+
Церулоплазмин	мг/л	200—400	Более 200
Экскреция меди с мочой за 24 ч	мкг/дл мкмоль/дл	Более 30 Более 0,47	Менее 100
Пеницилламиновый тест	мкг/дл	Более 500	Менее 1200
Концентрация меди в ткани печени	мкг/г	20—50	Менее 250
Включение изотопа $^{64}\text{Cu}$ в церулоплазмин	—	+	Отсутствие второго пика

Целесообразно ограничить прием в пищу печени, баранины, трески, орехов, шоколада, какао.

**Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза БВ и является залогом увеличения продолжительности жизни пациентов.**

**Пеницилламин** является препаратом выбора при лечении БВ. Имеет несколько механизмов действия: образует хелатные комплексы с медью, ингибирует синтез коллагена, увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона, уменьшает воспалительную реакцию. Учитывая, что пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять **пиридоксин**.

**Начальная фаза лечения (1 год)**

**A** | Пеницилламин внутрь 250—500 мг/сут 1—2 р/сут

+

**A** | Пиридоксин внутрь 25 мг/сут

**Поддерживающая терапия (в течение всей жизни)**

**A** | Пеницилламин внутрь 0,75—1,25 г/сут

+

**A** | Пиридоксин внутрь 25 мг/сут

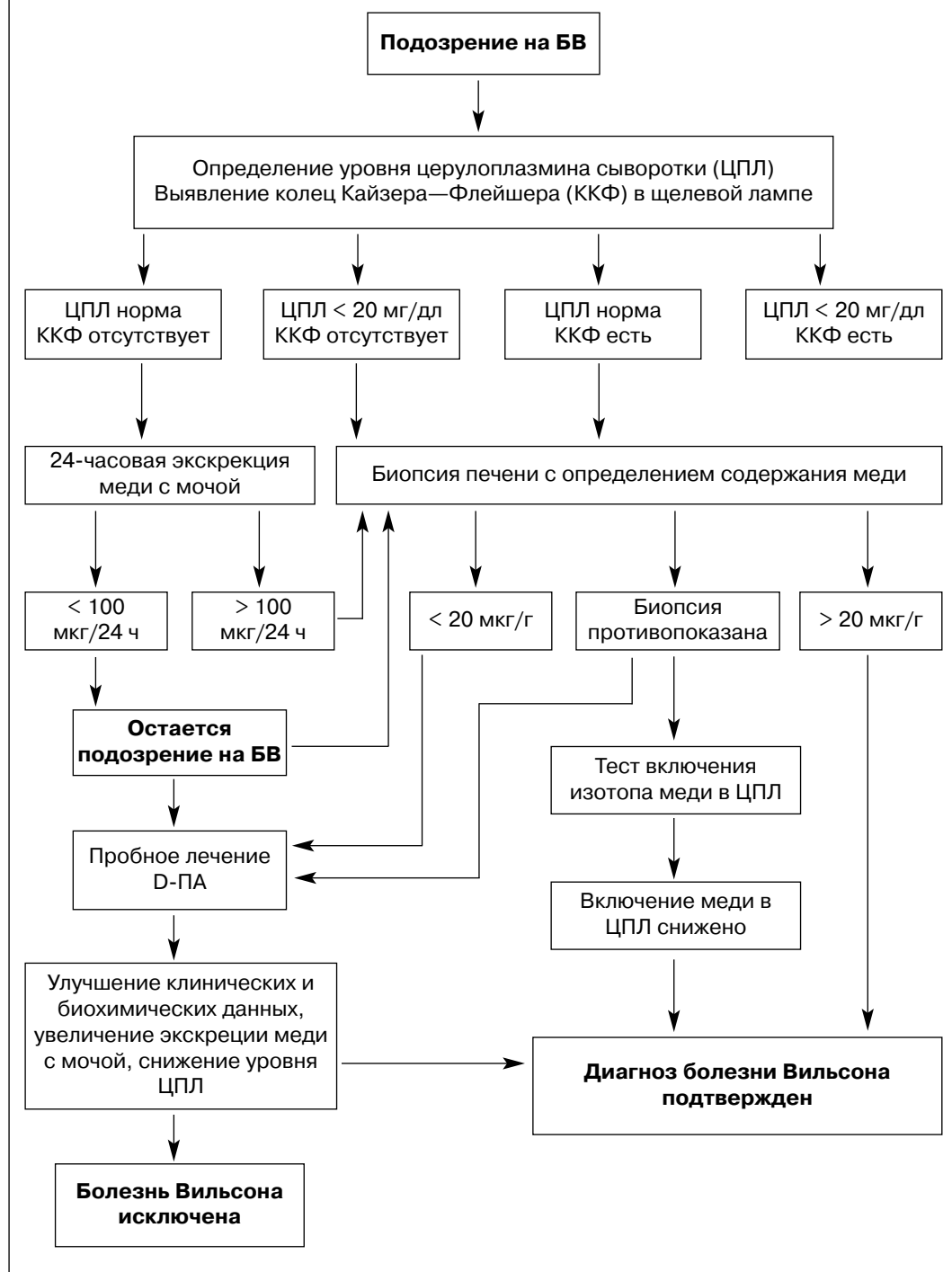
Применение пеницилламина может сопровождаться следующими побочными эффектами.

- На ранних этапах терапии у 20% пациентов наблюдается появление или ухудшение неврологической симптоматики, что связано с мобилизацией меди из депо. В этой ситуации дозу препарата снижают до 250 мг/сут. При дальнейшем прогрессировании неврологической симптоматики требуется замена пеницилламина другим средством, образующим комплекс с медью. У некоторых пациентов развиваются реакции гиперчувствительности — лихорадка, кожный зуд, сыпь и редко лимфаденопатия, что также является поводом для снижения дозы или добавления к базисной терапии преднизолона. В редких случаях наблюдается угнетение кроветворения: лейкопения и/или тромбоцитопения.



## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

болезни Вильсона



- На фоне длительного курса лечения пеницилламином у небольшой части пациентов наблюдаются изменения кожи (пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, *acantosis nigricans*, *elastosis perforans serpiginosa*, *lichen planus*) и аутоиммунные синдромы (синдром Гудпасчера, системная красная волчанка, миастения).

**Триентин** используют как альтернативное комплексобразующее ЛС у пациентов с непереносимостью пеницилламина.

Триентин внутрь 1—2 г/сут в три приема, натощак.

Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Использование **цинка** при БВ основано на его способности конкурировать с медью за связывание с белком-переносчиком на мембране эритроцитов. Поэтому при поступлении дополнительного количества цинка блокируется транспорт меди. В данном случае медь выводится с калом.

**В** Цинка сульфат внутрь 150 мг/сут в два-три приема между приемами пищи *или*

Цинка ацетат внутрь 150 мг/сут в два-три приема между приемами пищи

Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются нарушения функции ЖКТ и головная боль.

Механизмом действия **тетратиомолибдата** является образование комплексов с медью в ЖКТ и сыворотке крови, что препятствует ее абсорбции и проникновению в ткани. В настоящее время имеются ограниченные данные о клиническом использовании этого ЛС.

**В** Тетратиомолибдат внутрь 120—200 мг/сут

В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

**Лечение БВ во время беременности.** Лечение комплексобразующими ЛС во время беременности не должно прекращаться. Рекомендуемые дозы пеницилламина (0,75—1 г/сут) не представляют опасности для плода.

## Ошибки и необоснованные назначения

БВ относится к метаболическим заболеваниям, поэтому единственным лекарственным методом лечения служит назначение комплексобразующих ЛС, увеличивающих выведение меди из организма.

Назначение глюкокортикостероидов в отсутствие реакции гиперчувствительности, а также интерферона является безусловно ошибочным.

## Оценка эффективности лечения

При начальном курсе лечения пеницилламином экскреция меди с мочой должна составлять 2000—5000 мкг/сут. В дальнейшем рекомендуется ежегодное определение ККФ — при эффективном лечении они исчезают у 80% пациентов в течение 5 лет.

## Прогноз

Прогноз благоприятный только у тех пациентов, которым эффективная терапия начата до поражения печени и нервной системы.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести. 2001; с. 166.

2. Надинская М.Ю. Болезнь Вильсона (Вильсона—Коновалова). В кн: Ивашкин В.Т., ред. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей.* М.: М-Вест. 2002; с. 220—35.
3. Demirkiran M. *Neurologic presentation of Wilson disease without Kayser—Fleischer rings.* *Neurology.* 1996; 46: 1040—3.
4. Hung I.H. *Biochemical characterization of the Wilson disease protein and functional expression in the yeast Saccharomyces cerevisiae.* *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 21461—6.
5. Kiss J.E. *Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease.* *Transfusion* 1998; 38: 327—31.
6. Schilsky M.L. *Pleiotropic effect of the LEC mutation: a rodent model of Wilson disease.* *Am J Physiol.* 1994; 266: G907—G913.

# Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния

## Классификация

Ниже представлена гистологическая классификация злокачественных опухолей печени (табл. 32.7).

**Таблица 32.7 Классификация злокачественных опухолей печени**

I. Первичные	А. Эпителиальные	1. Гепатоцеллюлярная карцинома
		2. Холангиоцеллюлярная карцинома 3. Гепатохолангиоцеллюлярная карцинома
	Б. Мезенхимальные	1. Эпителиодная 2. Гемангиоэндотелиома 3. Ангиосаркома 4. Саркома Капоши 5. Эмбриональная рабдомиосаркома 6. Недифференцированная саркома
		1. Фибросаркома 2. Леомиосаркома 3. Злокачественная фиброзная гистиоцитома 4. Первичная лимфома
	В. Другие	1. Злокачественная тератома 2. Гепатобластома
	Г. Врожденные	
	смешанные опухоли	
II. Метастатические и инфильтрирующие		1. Ходжкинская и неходжкинская лимфома
		2. Хронический лейкоз 3. Саркомы 4. Гистиоцитозы

## Гепатоцеллюлярная карцинома

**Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)** — злокачественная опухоль, исходящая из гепатоцитов.

этот показатель составляет 5,52 на 100 000 (8-е место по частоте развития среди других форм рака). В России в 2001 г. зарегистрированы 7000 новых случаев рака печени.

## Эпидемиология

Заболеваемость **ГЦК** мужчин составляет 13,6 на 100 000 (5-е место по частоте развития среди других форм рака). У женщин

## Этиология и патогенез

В 80% случаев ГЦК развивается на фоне **цирроза печени** различной этиологии, в первую очередь вирусной (хроническая

**инфекция вирусами гепатита В и С).** К другим этиологическим факторам относятся афлатоксин, алкоголь, **пероральные контрацептивы.**

**Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ).** Фрагменты ДНК ВГВ являются в геноме более чем в 90% случаев HbsAg-положительных карцином. Опухолевая трансформация гепатоцитов под воздействием ВГВ связана с усиленной экспрессией онкогена N-мус, белка X, нарушенной экспрессией генов c-fos и c-myc, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток.

**Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС).** Частота развития ГЦК на фоне цирроза печени, вызванного ВГС, составляет 1—5% в год. В странах Западной Европы инфекция ВГС выявляется у 60—80% пациентов с этой опухолью. В качестве возможного механизма канцерогенеза обсуждается торможение ВГС механизмов апоптоза, направленного на элиминацию гепатоцитов с поврежденной ДНК.

**Алкоголь.** К механизмам канцерогенного действия алкоголя относят перекисное окисление липидов с образованием аутоантигенов, которые являются мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов, что поддерживает хроническое воспаление и выработку свободных радикалов кислорода, повреждающих генетические структуры и клеточные мембраны гепатоцитов. Онкогенный потенциал алкоголя может усиливаться вирусной инфекцией.

**Афлатоксин В<sub>1</sub>.** Исходная молекула афлатоксина не является канцерогенной. В процессе его катаболизма образуется высокореактивный метаболит афлатоксин В<sub>1</sub>-8,9-эпоксид. В норме это электрофильное соединение превращается в неактивные метаболиты. При поступлении с пищей большого количества афлатоксина или умень-

шении активности ферментов, ответственных за его катаболизм (эпоксидная гидролаза и глутатион-S-трансфераза), происходит аккумуляция реактивного метаболита, который становится мутагеном.

**Предраковые состояния печени.** Внедрение в практику гепатологических центров инвазивных методов диагностики с последующим морфологическим исследованием ткани печени позволило диагностировать ГЦК на ранних стадиях развития. Выявляемые очаговые изменения в ткани печени, морфологически характеризующиеся признаками **дисплазии** (нарушение рядности и дифференцировки эпителия) высокой или низкой степени рассматриваются как предраковые состояния. Согласно современным представлениям о начальных стадиях канцерогенеза, эти состояния связаны с нарушением экспрессии гена APC, контролирующего скорость пролиферации клеток. Механизмом, запускающим процесс развития ГЦК, считают поломку гена APC, ответственного за деление кроветворной стволовой клетки, которая мигрирует из костного мозга в печень и является предшественницей пула камбиальных гепатоцитов перипортальной зоны, обеспечивающих регенерацию органа.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

При проявлениях быстрой декомпенсации цирроза печени (развитие асцита, желтухи, энцефалопатии, увеличение размеров печени) всегда требуется исключить развитие ГЦК (см. табл. 32.8).

Типичными симптомами являются:

- лихорадка;
- потеря массы тела;
- боли в правом подреберье;

**Таблица 32.8 Частота клинических симптомов гепатоцеллюлярной карциномы**

Симптом	Частота, %
Гепатомегалия	89
Асцит	52
Спленомегалия	45
Желтуха	41
Лихорадка	38
Выявляемые при аускультации печеночные шумы (сосудистый и шум трения капсулы)	28
Похудение	25

К очень характерным, но редким признакам относят:

- сосудистый печеночный шум;
- шум трения капсулы печени.

### Общие принципы лечения

**Хирургические методы.** Радикальное хирургическое лечение используют при сохранной функции печени и локализованных опухолях. Главная проблема резекции состоит в высокой частоте рецидивов, которая составляет 70% в течение 5 лет.

Пациентам с декомпенсированным циррозом или на ранних стадиях развития опухоли с мультинодулярным ростом **показана трансплантация печени**. Пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации, проведенной на ранних стадиях ГЦК, составляет 70%, частота рецидивирования не превышает 25%.

Локальная деструкция опухоли возможна при ограниченном росте и небольших ее размерах. Под визуальным контролем в опухолевый узел вводят этанол или уксусную кислоту. Разработаны методики микроволновой коагуляции, высокочастотной и лазерной деструкции опухоли. Рецидивирование опухоли в течение 5 лет после проведения деструкции превышает 70%.

**Рентгено- и химиотерапия.** Использование внешнего облучения вызывает лучевой гепатит при дозе более 30 Гр, которой недостаточно для повреждения опухоли. Это послужило толчком для разработки способов доставки радиоактивных изотопов непосредственно к опухоли, используя регионарный (внутриартериальный) путь введения. Для внутриартериального облучения используют изотопы  $^{32}\text{P}$ -коллоида, микросферы  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ -липидола. Считается, что применение рентгеновского метода лечения может замедлить опухолевый рост, но существенного влияния на прогноз для жизни пациентов не имеет.

В большинстве случаев химиотерапевтическое ЛС вводят в артерии, кровоснабжающие опухоль. Этим достигается повышение концентрации ЛС в опухоли и одновременное снижение системной токсичности. Используют такие цитостатики, как **5-фторурацил, флоксуридин, доксорубин, препараты платины, кармустин, винкристин**. Эффективность лечения зависит от морфологического типа и васкуляризации новообразования, механизма действия и времени контакта ЛС с опухолевыми клетками.

**Генная терапия.** Стратегия генной терапии включает лекарственную сенсibilизацию (с использованием “суицидных генов”), генетическую иммунотерапию,

защиту нормальных тканей (путем переноса гена лекарственной полирезистентности), генную замену (трансфер генов-супрессоров опухолей), подавление онкогенов и вмешательства с целью изменения биологии опухоли (антиангиогенез).

Генный метод основан на так называемом эффекте наблюдателя, суть которого состоит в том, что регрессии опухоли можно добиться при воздействии только на 10% опухолевых клеток. Остальные опухолевые клетки подвергаются токсическому воздействию продуктов распада.

Активно изучаются возможности модификации генов, контролирующих рост опухоли (p53, K-ras, c-ets-2, c-myc), стимуляции продукции антиопухолевых цитокинов (интерлейкины-2, -4, -6, -7, -12,  $\gamma$ -интерферон,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), применения “суицидных генов” (HSV-tk).

**Профилактика.** Профилактика злокачественных опухолей печени может быть предпринята на разных уровнях. Первичная профилактика направлена на предупреждение воздействия этиологического фактора (использование противовирусных вакцин, санитарно-гигиенические мероприятия, контроль донорской крови и т.д.); целью вторичной профилактики являются выявление и нейтрализация мутагенных воздействий попавшего в организм канцерогена; под третичной профилактикой подразумевается предупреждение прогрессирования предрака в рак (лечение хронических вирусных заболеваний печени, исключение приема алкоголя и т.д.).

### Оценка эффективности лечения

В зависимости от цели и поставленных задач различают радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение. С клини-

**Таблица 32.9 Риск перехода очаговых изменений печени в злокачественную форму (Y.Menu et al., 1989).**

Показатель	Значение показателя	Баллы	Коэффициент
$\gamma$ -Глутамилтрансфераза	N	-1	
	1 до $3 \times N$	0	$\times 2,35$
	$>3 \times N$	+1	
СОЭ	N	-1	$r 1,13$
	$>N$	+1	
Наличие первичной опухоли	0	-1	$\times 1,7$
	+	+1	
Наличие цирроза печени	0	-1	$\times 6,11$
	+	+1	
Пальпаторно выявляемые изменения (различной плотности образование, увеличение печени)	0	-1	$\times 1,73$
	+	+1	
Наличие асцита	0	-1	$\times 5,7$
	+	+1	
Потеря массы тела	0	-1	$\times 1,73$
	+	+1	
Сумма			

Примечание. N — норма; 0 — отсутствие признака

**Таблица 32.10. Система определения выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (CLIP, 1998 г.)**

Признак	Характеристика признака, баллы		
	0	1	2
Класс цирроза по Child-Pugh	A	B	C
Морфология опухоли	Мононодулярная, поражено менее 50% паренхимы	Мультинодулярная, поражено менее 50% паренхимы	Поражено более 50% паренхимы
$\alpha$ -Фетопротеин, нг/мл	Менее 400	Более 400	Более 400
Тромбоз портальной вены	Отсутствует	Имеется	Имеется

Сумма баллов по системе CLIP	Средняя продолжительность жизни, мес
0	42,5
1	32
2	16,5
3	4,5
42,5	
5 и более	1,0

ческих позиций радикальным следует считать лечение, которое направлено на полную ликвидацию всех очагов ГЦК. Лечение является паллиативным в тех случаях, когда вследствие тех или иных причин (чаще всего связанных с распространением опухолевого процесса) излечение заведомо недостижимо, а цель лечения заключается в воздействии на ГЦК для уменьшения ее массы и задержки роста, а следовательно, в продлении жизни больного. Симптоматическая терапия не предусматривает достижения какого-либо противоопухолевого эффекта, а направлена лишь на устранение или ослабление тягостных для пациента проявлений основного заболевания и его осложнений.

## Прогноз

Оценка риска злокачественной трансформации очаговых изменений печени позволяет сузить диагностический поиск и уменьшить количество дорогостоящих

инвазивных методов исследования. Используются 7 прогностически значимых показателей (табл. 32.9).

Количественное значение индекса варьирует от — 0,05 до 38,85. В том случае, если индекс является положительным числом, риск трансформации составляет более 50%.

Для определения прогноза у пациентов с ГЦК используют систему CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program). С помощью многофакторного анализа для этого выбраны следующие признаки (табл. 32.10).

Зная сумму баллов, можно вычислить среднюю продолжительность жизни пациентов с ГЦК.

Несмотря на внедрение в практику современных методов лечения пятилетняя выживаемость пациентов с ГЦК по данным разных авторов не превышает 30%.

## Литература

1. Буверов А.О. Опухоли печени. В кн: Ивашкин В.Т. Болезни печени и желче-



- выводящих путей. Руководство для врачей. М.: М-Вести, 2002; с. 312—20.
2. Павлов Ч.С. Опухоли билиарного тракта. В кн: Ивашкин В.Т., ред. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: М-Вести, 2002; с. 388—402.
3. Павлов Ч.С. Классификационные основы опухолевых заболеваний печени. Рос мед журнал. 2001; 1: 7—9.
4. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Некоторые вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Рос. журнал. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол. 2002; 2: 30—7.
5. Хазанов А.И. Клинические аспекты вирусных и алкогольных заболеваний печени. Рос. мед. вести, 2000; 1: 4—11.
6. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985; 56: 918—8.
7. Hermanec P., Sobin L.H.: UICC:TNM classification of malignant tumors. 4<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer, 1987.
8. Manghisi G., Elba S., et al. (CLIP). A New Prognostic System for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 435 Patients. Am J Hepatol. 1998; 3 :751—6.
9. Goodman Z.D. Benign tumors of the liver. In: Okuda K., Ishak K.D., editors. Neoplasms of the Liver. Tokyo: Springer-Verlag. 1987; p. 105—25.
10. Sugihara S., Kojiro M. Pathology of cholangiocarcinoma. In: Okuda K., Ishak K.D., editors. Neoplasms of the Liver Tokyo: Springer-Verlag. 1987; p. 143—58.
11. Yamasaki T. Clinicopathologic features of early hepatocellular carcinoma. Hepato-gastroenterology. 1996; 43:926—31.

# Глава 33. Заболевания тонкой кишки

Мальабсорбция лактозы	466
Мальабсорбция сахарозы-изомальтозы	468
Целиакия (глютеновая энтеропатия)	469
Болезнь Уиппла	474
Кишечная лимфангиэктазия	477
Синдром короткой кишки	480
Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке	484
Паразитарные инфекции, вызывающие нарушение всасывания в тонкой кишке	488
Аскаридоз	488
Лямблиоз	490
Опухоли тонкой кишки, предраковые заболевания и состояния	492
Доброкачественные опухоли	493
Злокачественные опухоли тонкой кишки	494
Карциноид	496
Метастатическое поражение тонкой кишки	498

В главе представлены заболевания тонкой кишки, основным проявлением которых является синдром мальабсорбции. За последние годы в представлениях об этих нозологических формах произошли значительные изменения, которые нашли отражение в главе. Существенный прогресс достигнут в понимании патогенеза мальабсорбции углеводов, целиакии, синдрома избыточного роста бактерий; обнаружен возбудитель болезни Уиппла; новые диагностические методы (дыхательные тесты, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция и др.) позволили упростить диагностику и во многом изменить наши знания о распространенности заболеваний тонкой кишки.

Представлены подходы к немедикаментозному лечению этих заболеваний и к их фармакотерапии, приведены схемы фармакотерапии, оказавшиеся наиболее эффективными в клинической практике.

## Мальабсорбция лактозы

**Мальабсорбция лактозы (лактазная недостаточность)** — нарушение расщепления лактозы вследствие недостаточности лактазы слизистой оболочки тонкой кишки, сопровождающееся клинической симптоматикой. Лактоза — дисахарид, состоящий из остатков молекул глюкозы и галактозы. Расщепление лактозы происходит в тонкой кишке под воздействием фермента щеточной каемки лактазы.

### Классификация

Выделяют **первичную врожденную мальабсорбцию лактозы**, **первичную врожденную мальабсорбцию лактозы с поздним началом** и **вторичную мальабсорбцию лактозы**.

### Эпидемиология

Мальабсорбция лактозы является самым частым дефектом ферментной системы слизистой оболочки тонкой кишки. Первичная врожденная с поздним началом мальабсорбция лактозы у взрослых представляет наиболее частый генетически обусловленный синдром ферментной недостаточности и встречается более чем у 50% населения Земли. Распространенность мальабсорбции лактозы зависит от географических координат (возрастает от северных к южным районам земного шара) и расовых различий.

### Этиология и патогенез

Отсутствие лактазы в тонкой кишке приводит к попаданию лактозы в тол-

стую кишку, где она расщепляется анаэробными бактериями с образованием короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и водорода. Осмотические свойства лактозы и образовавшихся короткоцепочечных жирных кислот обуславливают приток воды в полость толстой кишки, что ведет к развитию осмотической диареи со снижением рН кала.

### Клинические признаки и симптомы

При мальабсорбции лактозы употребление молочных продуктов приводит к возникновению следующих симптомов:

- метеоризма;
- болей в животе;
- диареи.

Симптомы появляются уже после употребления 18 г лактозы (1—1,5 стакана молока). Однако индивидуальная чувствительность к лактозе может в значительной степени колебаться, поэтому жалобы предъявляют не все пациенты с мальабсорбцией лактозы, у большинства из них симптомы отсутствуют.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики мальабсорбции углеводов используют клинические и лабораторные методы. К клиническим методам относятся:

- **нагрузочный тест с лактозой;**
- **оценка числа и выраженности симптомов по балльной шкале.**

Из лабораторных методов предложены:

- определение **активности ферментов щеточной каемки энтероцитов** (в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки с дальнейшей обработкой материала по Dahlqvist'a или его модификации);
- **тест с углеводной нагрузкой**: пациент выпивает раствор лактозы (из расчета 2 г/кг массы тела, максимально 50 г) в 400 мл воды, а затем в течение 2 ч у него несколько раз определяют концентрацию глюкозы в плазме. Подъем уровня глюкозы более 20 мг/дл относительно исходного считается признаком полной резорбции. Сложность интерпретации полученных результатов при использовании данного метода заключается в том, что повышение концентрации глюкозы в плазме зависит от скорости опорожнения желудка и ответной выработки инсулина в организме;
- **водородный дыхательный тест** позволяет определить повышение образования газов при мальабсорбции мальтозы: не полностью всосавшиеся в тонкой кишке углеводы достигают толстой кишки, где расщепляются анаэробной микрофлорой, часть образовавшегося при этом водорода переходит в кровь и достигает легочного русла, затем переходит в альвеолярный и выдыхаемый воздух, где и может быть зарегистрирована.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией.

➤ *См. гл. 35: — “Синдром раздраженного кишечника”, гл. 28 — “Основные клинические симптомы и синдромы при заболеваниях органов пищеварения”.*

## Общие принципы лечения

У многих пациентов сохраняется остаточная активность лактазы, поэтому не всем требуется полное **исключение лактозы из рациона**. В каждом отдельном случае необходимо определить пороговую дозу переносимости лактозы. При этом следует учитывать, что молочные продукты являются важным источником кальция, и их полное исключение из рациона может привести к развитию остеопении.

## Литература

1. Bohmer C.J., Tuynman H.A., Meuwissen S.G. The effect of a lactose restricted diet, a 5 year follow-up study, in patients earlier diagnosed as irritable bowel syndrome patients with a pathological lactose tolerance test. *Gastroenterology*. 2000; 118: 458.

## Мальабсорбция сахарозы-изомальтозы

Мальабсорбция сахарозы-изомальтозы — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и возникающее вследствие полного отсутствия сахаразы и низкой активности изомальтазы в слизистой оболочке тонкой кишки, что не сопровождается какими-либо морфологическими изменениями слизистой оболочки.

### Эпидемиология

В США и Западной Европе заболевание встречается крайне редко, в Гренландии его распространенность среди взрослых достигает 5—10%.

### Этиология и патогенез

Синтез сахаразы-изомальтазы кодируется геном, расположенным на 3-й хромосоме. Недостаточность сахаразы-изомальтазы определяется, по всей видимости, дефектом образования обоих ферментов из предшественников, так как в пластинчатом комплексе и эндоплазматической сети энтероцитов при данном заболевании обнаруживается скопление предшественников этих ферментов, однако не регистрируется ферментативная активность на мембране щеточной каемки. Развитие диареи в данном случае происходит по тому же механизму, что и при нарушении всасывания лактозы.

### Клинические признаки и симптомы

Симптомы заболевания (диарея, уменьшение массы тела) появляются только после употребления сахарозы. У детей, находящихся на вскармливании смеси-

ми, содержащими сахарозу, симптомы появляются раньше, чем у детей, получающих естественное вскармливание.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для подтверждения диагноза проводят водородный дыхательный тест с сахарозой или определяют активность сахаразы в биоптате тонкой кишки.

### Дифференциальный диагноз

У детей грудного возраста необходимо дифференцировать мальабсорбцию сахарозы-изомальтозы от врожденной недостаточности лактазы или врожденной непереносимости глюкозы-галактозы.

### Общие принципы лечения

Исключение из рациона сахарозы приводит к уменьшению диареи и увеличению массы тела. Обычно необходимо пожизненное соблюдение диеты с исключением сахарозы. Выраженность симптомов уменьшается при приеме лиофилизированных пищевых дрожжей благодаря экзогенному замещению фермента. Крахмалы переносятся хорошо, так как активность глюкоамилазы  $\gamma$ -амилазы) не снижена.

### Литература

1. Bohmer C.J., Tuynman H.A., Meuwissen S.G. The effect of a lactose restricted diet, a 5 year follow-up study, in patients earlier diagnosed as irritable bowel syndrome patients with a pathological lactose tolerance test. *Gasroenterology*. 2000; 118: 458.

# Целиакия (глютеновая энтеропатия)

## Указатель описаний ЛС

### Бифосфонаты

### Витамины:

Витамин К

Фолиевая кислота

Эргокальциферол

### Глюкокортикоиды

### Препараты панкреатических ферментов:

Панкреатин 873

*Мезим форте* 844

*Мезим форте 10 000* 845

Панкреатин/желчи

Компоненты/гемицеллюлаза

*Фестал* 956

### Другие ЛС:

Железа препараты

Кальцитонин

Кальция препараты

**Целиакия (глютеновая энтеропатия, нетропическая спру)** — заболевание, которое характеризуется атрофией ворсинок эпителия тонкой кишки в ответ на белок некоторых злаков — глиадин, и проявляется синдромом мальабсорбции различной степени выраженности.

## Эпидемиология

До введения в широкую клиническую практику высокоспецифичных серологических тестов для подтверждения диагноза целиакии ее распространенность в европейских странах оценивалась на уровне 0,05—0,5%. В дальнейшем в популяционных исследованиях с определением антител к эндомизину (ЕМА) и последующим исследованием биоптатов двенадцатиперстной кишки было доказано, что распространенность целиакии выше и составляет 0,3—1%. По некоторым данным, распространенность целиакии в азиатской популяции не отличается от таковой в популяции европеоидов.

## Этиология и патогенез

Пусковым звеном патогенеза целиакии служит глиадин (растворимая в спирте фракция глютена — белка пшеничной муки). С помощью электрофореза из глиадина могут быть выделены 30—50 белков, разделенных на три группы  $\alpha$ -,  $\gamma$ - и  $\omega$ -глиадин. Наиболее “токсичен”  $\alpha$ -глиадин. Рожь и ячмень содержат белки, близкие к глиадину, однако они менее изучены. Белки группы глиадина содержат исключительно много глутамина и пролина (40 и 15% от содержания всех аминокислот соответственно), что имеет существенное значение в патогенезе заболевания.

При наличии целиакии у близких родственников пациента частота ее возникновения составляет 10%, конкордантность однояйцевых близнецов по данному заболеванию — 70%. Генетическая предрасположенность обуславливается генами гистосовмести-

мости (HLA-DQ2 или HLA-DQ8) и не-HLA-генами. Иммунный компонент патогенеза представлен в основном Th1-ответом на глютен. Клоны глиадинспецифичных Т-лимфоцитов преимущественно рестриктивны по HLA-DQ2 и распознают различные эпитопы глиадина. Важную роль в таком распознавании имеет тканевая трансглутаминаза — фермент, который конвертирует глутаминовые остатки глиадина в глутамат, что увеличивает связывание с HLA-DQ2. В структуре  $\alpha$ -глиадина имеются определенные пептидные последовательности, являющиеся эпитопами для Т-лимфоцитов и мишенями для антител классов IgG и IgA. Иммунное повреждение приводит к формированию основных морфологических признаков целиакии: гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с резким укорочением ворсинок (и удлинением крипт); обильной лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки и лимфоидно-клеточной инфильтрации эпителия. Нарушение абсорбции при целиакии обусловлено не только уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки из-за потери ворсинок, но и замещением зрелых энтероцитов малодифференцированными. В криптах ускоряется новообразование клеток, в результате чего на ворсинках появляются незрелые энтероциты, неспособные к выполнению своих функций всасывания и мембранного пищеварения.

### **Клинические признаки и симптомы**

К типичным симптомам целиакии относятся диарею, полифекалию, стеаторею, похудание. Частота стула может достигать 10—12 раз в сутки, характер стула чаще кашицеобразный, пенистый, масляни-

стый, но может быть и водянистый. В типичном случае первые признаки целиакии появляются на первом году жизни после введения в рацион ребенка продуктов, содержащих глиадин, и сопровождается гипотрофией и задержкой психомоторного развития. В связи с расширением представлений об этом заболевании и более совершенной диагностикой чаще стали распознавать скрытые и нетипичные формы целиакии, которые составляют около 50% случаев. При сочетании у пациента анемии, которую сложно объяснить какими-то явными причинами, с неспецифическими жалобами на ощущение дискомфорта в животе и вздутие, необходимо исключить целиакию. Следует учитывать, что избыточная масса тела и отсутствие диареи не исключают это диагноз. У взрослых заболевание может проявляться только железодефицитной анемией, у детей — задержкой роста.

Остеопороз выявляется у 50% пациентов с целиакией, поэтому данное заболевание всегда надо иметь в виду при объяснении причины остеопороза даже в отсутствие кишечных проявлений. Часто целиакия сочетается с такими заболеваниями аутоиммунной природы, как инсулинозависимый сахарный диабет (частота целиакии 2—16% случаев), тиреоидит (3—5%), первичный билиарный цирроз (6—7%), аддисонова болезнь (1%), селективный дефицит IgA (8—19%), синдром Шегрена (15%).

**Герпетиформный дерматит** (зудящие папуловезикулы в основном на разгибательной поверхности конечностей, туловище, шее, волосистой части головы) — характерное проявление целиакии, наблюдаемое в 10% случаев. Вместе с тем среди пациентов с герпетиформным дерматитом целиакия обнаруживается у 85—95%. Кожные проявления исчезают при соблюдении аглютеновой диеты.

Пациенты с целиакией составляют группу повышенного риска развития лимфомы тонкой кишки, а также рака пищевода, глотки, тонкой кишки.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз целиакии может быть установлен при наличии следующих условий:

- характерные морфологические изменения в биоптате тонкой (двенадцатиперстной) кишки при обычном питании;
- наступление четкой клинической ремиссии при строгом соблюдении аглютеновой диеты (улучшение достигается в течение нескольких недель).

При этом следует учитывать следующие обстоятельства:

- провокационный тест с глютенем в настоящее время считается не обязательным;
- повторная биопсия для подтверждения улучшения гистологической картины на фоне аглютеновой диеты производится только в случае исходно бессимптомного течения или нечеткой динамики симптомов при соблюдении диеты.

Серологические тесты позволяют выявить лиц для последующего проведения эндоскопического исследования и биопсии тонкой кишки среди пациентов с признаками мальабсорбции и родственников больных целиакией. Определение антител к глиадину (классов IgG и IgA) в последнее время вытеснено более надежными тестами на ЕМА класса IgA или антитела к тканевой трансглутаминазе (tTG). При нелеченой целиакии специфичность теста на ЕМА составляет 95%, чувствительность — более 90%.

## Дифференциальный диагноз

Следует в первую очередь исключить другие причины синдрома мальабсорбции. В связи с тем что в последнее время гистологическая картина целиакии часто оказывается «стертой», необходимо дифференцировать это заболевание от тропической спру, синдрома избыточного роста бактерий, непереносимости белка коровьего молока, вирусных гастроэнтеритов, при которых могут быть сходными не только клинические проявления, но и морфологическая характеристика биоптатов. Принципиальное значение в таких случаях имеет эффективность соблюдения аглютеновой диеты.

## Общие принципы лечения

Основой лечебной тактики является пожизненное **соблюдение аглютеновой диеты**, при этом важное значение имеет обучение пациентов. В этом процессе участвует как диетолог, так и действующие в разных странах общества больных целиакией. Исключению из рациона подлежат пшеница, рожь, ячмень. Основу рациона составляют рис, гречиха, соевые бобы, кукуруза, картофель. В последнее время появились исследования, в которых доказана возможность введения в рацион небольшого количества овсяных продуктов, хотя эти данные учитываются не во всех современных рекомендациях.

**Лекарственная терапия** при целиакии имеет значение вспомогательной, хотя часто ее значение трудно переоценить. Целесообразно применение **ферментов**.

Панкреатин в микрогранулах, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, внутрь 150 000 ЕД/сут



При подтвержденном дефиците назначают **препараты железа, фолиевую кислоту, витамин К**.

Железа сульфат внутрь 50 мг 2—3  
р/сут

+

Кислота фолиевая внутрь 5  
мг/сут 20—30 дней

+

Витамин К внутрь 3—6  
мг/сут

Для профилактики остеопороза применяют **препараты кальция и витамин D**.

Эргокальциферол внутрь 500  
МЕ/сут

В случае выявления остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин старше 55 лет проводят терапию **бифосфонатами** или **кальцитонином**, женщинам назначают заместительную гормональную терапию.

При **рефрактерном течении** заболевания показаны **кортикостероиды**. Рефрактерной целиакию считают в отсутствие клинико-морфологического улучшения через 6 мес строгого соблюдения аглютеновой диеты, при этом атрофию ворсинок невозможно объяснить какой-либо другой причиной. Предполагается, что рефрактерная целиакия является особой формой данного заболевания, хотя высказываются предположения, что за таким диагнозом скрыта отдельная нозологическая форма (например, коллагеновая спру).

Преднизолон внутрь 30—60  
мг/сут, снижение дозы в зависимости от клинической картины (на  
5—10 мг/нед)

## Ошибки и необоснованные назначения

Целиакия имеет разнообразные проявления: от тяжелой диареи и выраженной мальабсорбции с водно-электролитными нарушениями, безбелковыми отеками и асцитом до практически бессимптомного течения. При всем многообразии клинической картины патогенетическим и единственно правильным методом лечения является аглутеновая диета. Для того чтобы избежать ошибочных и необоснованных назначений, необходимо обязательное включение целиакии в круг дифференциальной диагностики при синдроме мальабсорбции.

## Оценка эффективности лечения

Эффективная терапия приводит к разрешению клинической симптоматики: исчезновению диареи, нормализации всасывания питательных веществ и показателей общего и биохимического анализов крови, увеличению массы тела, ликвидации проявлений герпетического дерматита. Абсолютно точно оценить результат лечения можно по характеру гистологической картины биоптатов тонкой кишки: при благоприятном течении восстанавливаются ворсинки (или хотя бы появляются высокие энтероциты), а также размер и структура микроворсинок. У большинства пациентов при строгом соблюдении диеты исчезают ЕМА и антитела к тканевой трансглутаминазе. Показано, что у 1/4 пациентов ЕМА сохраняются даже после соблюдения аглутеновой диеты в течение года, тем не менее регулярное проведение серологических исследований считается информативным способом определения ремиссии целиакии.

---

## Прогноз

---

Благоприятный прогноз определяется строгостью соблюдения аглютеновой диеты. При таком условии продолжительность жизни больных не отличается от таковой в популяции. В клинических исследованиях показано, что риск развития лимфомы исчезает после 5-летнего соблюдения аглютеновой диеты. Кроме того, установлено что соблюдение диеты приводит к нормализации минеральной плотности костной ткани при целиакии. По данным недавно проведенных исследований, отмечена тенденция к снижению риска развития лимфомы тонкой кишки и аденокарциномы различной локализации. Вероятно, это обусловлено уменьшением чис-

ла классических тяжелых случаев целиакии и более частой диагностикой малосимптомных клинических форм. Складывается впечатление, что риск развития злокачественных новообразований выше при более «агрессивном» течении болезни.

---

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: Гэотар—Мед, 2002; с. 77—8.
2. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002; с. 380—413.
3. Maki M., Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997; 349: 1755—9.
4. Feighery C. Coeliac disease. *Br. Med. J.* 2000; 319: 236—9.

## Болезнь Уиппла

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Ко-тримоксазол	791
Хлорамфеникол	967
Цефтриаксон	977

Болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия) — редкое заболевание тонкой кишки, вызванное *Tropheryta whippelii* и протекающее с синдромом мальабсорбции и полисистемными проявлениями.

### Эпидемиология

Болезнь Уиппла возникает в любом возрасте, но наиболее часто — у мужчин в возрасте 40—60 лет. Это редкое заболевание, названное по имени G.H. Whipple, который в 1907 г. дал первое описание секционного наблюдения. К началу XXI века накоплены сообщения о примерно 1000 больных. S. Riecht (2000) опубликовал 3 новых случая, установленных среди 518 пациентов, которые были направлены на эндоскопическое исследование тонкой кишки, за 3-летний период исследований.

### Этиология и патогенез

Установлено, что этиологическим фактором болезни Уиппла является *T. whippelii* — грамположительный микроорганизм, близкий к актиномицетам. Считается, что присутствие микроорганизма в слизистой оболочке тонкой кишки привлекает в нее макрофаги, которые фагоцитируют *T. whippelii*. Макрофагальный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки сдавливает лимфатические сосуды, что и служит основной причиной панмальабсорбции. Системные проявления, скорее всего, развиваются вследствие бактериемии.

### Клинические признаки и симптомы

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — боли в животе, вздутие, диарея, снижение массы тела — наблюдаются у 75% пациентов. В зависимости от выраженности нарушения всасывания наблюдаются железодефицитная ане-

мия, гипоальбуминемия (отеки), электролитные нарушения (судороги).

**Системные проявления** чрезвычайно многообразны. Интермиттирующая лихорадка встречается более чем у 50% пациентов. В 80% случаев наблюдается полиартрит, как правило, без деформации суставов. Лимфаденопатия (генерализованная, как при саркоидозе) и гиперпигментация кожи также обнаруживаются практически у 50% пациентов. Поражаются сердечная мышца и клапанный аппарат сердца. Возможно развитие увеита, кератита, ретинита. ЦНС поражается примерно в 10% случаев (слабоумие, кома, эпилептические припадки, миоклония, гипоталамические симптомы). При вовлечении черепных нервов развиваются офтальмоплегия и нистагм.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

О наличии у пациента болезни Уиппла следует предполагать при сочетании проявлений синдрома мальабсорбции с лихорадкой, лимфаденопатией, серонегативным артритом, эндокардитом с отрицательными результатами бактериологического исследования крови.

В большинстве случаев диагноз устанавливают при морфологическом исследовании биоптатов тонкой (двенадцатиперстной) кишки. Инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки большими пенистыми ШИК-положительными макрофагами (которые изредка содержат грамположительные бациллы) в сочетании с наличием липидов в расширенных лимфатических сосудах считается патогномоничным для данного заболевания признаком. У некоторых пациентов с невыраженными симптомами поражения ЖКТ может потребоваться морфологическое исследование дру-

гих пораженных органов и лимфатических узлов. В случаях, когда ведущими симптомами служат признаки поражения не ЖКТ, а других систем и органов, ШИК-реакция оказывается менее информативной, поэтому предлагается полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения 16S рибосомальной РНК *T. whipplei* в крови, синовиальной жидкости, цереброспинальной жидкости, клапанах сердца.

### Дифференциальный диагноз

Болезнь Уиппла необходимо дифференцировать от заболеваний, проявляющихся нарушением всасывания, а также от саркоидоза, болезни Рейтера, периодической болезни, системных васкулитов, лимфомы тонкой кишки и инфекционного эндокардита. Принципиальное значение имеет характерная морфологическая картина, выявляемая при исследовании биоптатов двенадцатиперстной кишки. Сходную клиническую симптоматику и морфологические признаки отмечают при СПИДе с поражением тонкой кишки *Mycobacterium avium* — complex. Несмотря на наличие в обоих случаях ШИК-положительных макрофагов, при инфекции *Mycobacterium avium* — complex обнаруживаются типичные кислотоустойчивые микроорганизмы.

### Общие принципы лечения

Антибактериальная терапия уже через несколько недель приводит к существенному улучшению, даже у некоторых больных с неврологической симптоматикой. Ремиссия наступает через 1—3 мес лечения, однако в случае его прекращения рецидив наблюдается у 1/3 больных. Рекомендуется продолжать прием анти-

бактериальных ЛС в течение не менее 12 мес.

Оптимальные схемы фармакотерапии не разработаны. Предпочтение отдают антибактериальным ЛС, которые проникают через гематоэнцефалический барьер. Назначают преимущественно один из следующих **антибактериальных ЛС**.

**D** Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) внутрь 0,96 г 2 р/сут **или**  
Хлорамфеникол по 50—75 мг/кг/сут в 4 приема **или**  
Цефтриаксон в/в или в/м 1,0—2,0 г 1 р/сут

### Оценка эффективности лечения

После 12-месячного курса лечения рекомендуются повторные биопсии из пораженных органов с проведением ПЦР для выявления *T. whipplei*. Отрицательный результат свидетельствует об

эффективности терапии и низкой вероятности рецидива.

### Прогноз

В отсутствие лечения заболевание приводит к смерти. Важное значение для прогноза имеет поражение ЦНС, так как его проявления, как правило, сохраняются даже на фоне успешной ликвидации других симптомов заболевания. После курса лекарственной терапии пациент должен пожизненно находиться под наблюдением врача для своевременной диагностики возможного рецидива.

### Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998; с. 326—34.
2. Ramaiah C. et al. Whipple's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998; 27: 620.

# Кишечная лимфангиэктазия

## Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды

Диуретики

Нутрицевтики:

Белковосодержащие растворы

Другие ЛС:

Железа препараты

Кальция препараты

**Кишечная лимфангиэктазия (идиопатическая гипопроотеинемия)** — заболевание, характеризующееся нарушением проходимости лимфатических сосудов тонкой кишки.

## Классификация

Различают первичную (болезнь Вальдмана) и вторичную кишечную лимфангиэктазию. Причины развития первичной лимфангиэктазии неизвестны. Вторичная развивается в результате нарушения проходимости лимфатических сосудов брыжейки при таких заболеваниях, как болезнь Уиппла, лимфома, констриктивный перикардит, застойная сердечная недостаточность и пр.

## Эпидемиология

Заболевание развивается чаще всего у детей и лиц молодого возраста (средний возраст начала заболевания 11 лет), причем одинаково часто у лиц мужского и женского пола. Несмотря на то что заболевание является спорадическим, в некоторых семьях отмечаются случаи кишечной лимфангиэктазии у родных братьев и сестер, что свидетельствует о генетической природе кишечной лимфангиэктазии.

## Этиология и патогенез

При кишечной лимфангиэктазии усилено выведение белка (практически всех его фракций), а также кальция, липидов и каротина из крови и лимфы в просвет желудочно-кишечного тракта. Увеличение выхода белка в просвет кишечника приводит к развитию **гипопроотеинемии, отеков, дистрофии**.

## Клинические признаки и симптомы

Для первичной кишечной лимфангиэктазии характерно более тяжелое течение заболевания, для вто-

ричной — наличие синдрома экссудативной энтеропатии в сочетании с основным заболеванием.

Наиболее типичными симптомами являются **отеки и диарея**.

В начале заболевания отеки могут быть преходящими, но впоследствии обычно становятся постоянными. У небольшого числа пациентов отеки могут быть асимметричными. В дальнейшем присоединяются хилезный асцит, хилезный плеврит (может служить подтверждением гипотезы о том, что кишечная лимфангиэктазия является частью врожденного дефекта лимфатической системы).

У подавляющего числа пациентов является нерезко выраженная диарея без примеси крови.

В связи с развитием гипокальциемии (кальций не всасывается, образуя соединение с жирами в просвете кишки) могут появляться судороги. Если заболевание развивается в первую декаду жизни, то практически всегда наблюдается отставание в росте.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Кишечная лимфангиэктазия должна быть включена в круг диагностического поиска у лиц молодого возраста с **периферическими отеками и гипопротеемией**, которые нельзя объяснить патологией печени или почек.

Главными лабораторными признаками у этих пациентов являются **гипопротеемия и лимфоцитопения**. Уровень IgG, IgM, и IgA уменьшается (на 50% от нижней границы нормы), при этом приблизительно в 50% случаев снижен уровень трансферрина и фибриногена в плазме. В отличие от больных с нефротическим синдромом, у пациентов с кишечной

лимфангиэктазией уровень холестерина сыворотки находится в пределах нормы или снижен. У большинства пациентов анемия отсутствует, возможно даже незначительное повышение показателя гематокрита, что является следствием уменьшения объема плазмы. В большинстве случаев отмечается невыраженная стеаторея (от 7 до 10% от принятого внутрь жира).

При **рентгенологическом исследовании** более чем у 75% пациентов определяется нарушение двигательной функции кишечника. Кроме того, могут быть выявлены незначительное расширение тонкой кишки и отек слизистой оболочки.

В некоторых случаях удается определить утечку лимфы в брюшную полость или в просвет кишки при **лимфографии**.

При **гистологическом исследовании** биопсийного материала тощей кишки могут быть выявлены расширенные лимфатические сосуды слизистой и подслизистой слоя, отек собственной пластинки слизистой оболочки. В связи с мозаичностью поражения тощей кишки необходимо исследование нескольких биоптатов.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз следует проводить с нарушениями ассимиляции питательных веществ на различных уровнях (преимущественной недостаточностью полостного пищеварения, мембранного пищеварения и всасывания).

## Общие принципы лечения

Цель лечения — уменьшить экссудацию в просвет тонкой кишки.

Лечение кишечной лимфангиэктазии включает:

- лечение основного заболевания при вторичной форме кишечной лимфангиэктазии;
- применение симптоматических средств;
- хирургическое вмешательство.

#### Симптоматическое лечение:

- Диета с повышенным содержанием белка (до 130 г/сут) и обогащенная среднецепочечными триглицеридами, которые содержатся в смесях для парентерального питания.
- Внутривенное введение белоксодержащих растворов.
- Прием препаратов кальция, железа.
- Применение кортикостероидов в тяжелых случаях.
- Использование диуретиков в случае выраженных гипопроteinемических отеков (анасарки).

**Хирургическое вмешательство** может быть выполнено у пациентов с первичной кишечной лимфангиэктазией, в случаях, резистентных к консервативному лечению. Кроме того, если повреждение

ограничивается небольшим сегментом тонкой кишки, то выполняют резекцию пораженных петель.

---

#### Прогноз

---

Определяется тяжестью заболевания, на фоне которого развивается кишечная лимфангиэктазия, и возможностью воздействия на ее причину.

---

#### Литература

---

1. Логинов А.С., Парфенов А.И. *Болезни кишечника*. М.: Медицина, 2000; с. 124—6, 480—2.
2. Greenderger N.J., Esselbacher K.J. *Disorder of absorption*. In: Kasper D.L. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed. The MacGraw-Hill comp. 1998; p. 1616—32.
3. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology*. 6<sup>th</sup> ed. Volume 2 *Small and Large Intestines*. Philadelphia: WB Sounder, 1998.



## Синдром короткой кишки

### Указатель описаний ЛС

#### Гормональные средства, снижающие кровоток:

Октреотид	862
Сандостатин	923

#### Ингибиторы протонной помпы:

Омепразол	869
Гастрозол	754
Омез	868
Ромесек	918
Ультоп	947
Рабепразол	903
Париет	881

#### ЛС, угнетающие перистальтику кишечника:

Лоперамид	806
-----------	-----

#### Нутрицевтики:

Глутаминовая кислота	
----------------------	--

#### Опиоиды:

Кодеин	
--------	--

#### Другие ЛС:

Соматропин	
------------	--

#### Энтеральное питание:

Берламин модуляр	743
------------------	-----

**Синдром короткой кишки (СКК)** — совокупность симптомов мальабсорбции, развивающейся при хирургическом удалении части тонкой кишки или ее очаговой функциональной недостаточности при каком-либо заболевании.

### Этиология и патогенез

Причины СКК разнообразны. Если в начале XX века чаще всего СКК развивался вследствие резекции кишки по поводу непроходимости кишечника, то по последним данным наиболее частой причиной служит болезнь Крона с поражением дистального отдела подвздошной кишки. К другим этиологическим факторам относятся хирургическое удаление подвздошной кишки при ее инфаркте или тяжелом травматическом повреждении, а также лучевой энтерит.

Тяжесть клинической картины обычно определяется не столько объемом резекции, сколько собственно резецированным участком. Почти половина тонкой кишки может быть удалена без развития в дальнейшем СКК, если сохраняется **подвздошная кишка**. Однако более объемная резекция практически всегда приводит к развитию клинической симптоматики. Удаление **тощей кишки** сопровождается только непереносимостью лактозы. В этом случае подвздошная кишка берет на себя все функции тощей кишки, за исключением расщепления лактозы. Именно резекция **подвздошной кишки** вызывает развитие СКК, так как приводит к **нарушению всасывания жиров, желчных кислот и витамина В<sub>12</sub>**. В ответ на кардинальное изменение строения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) начинаются компенсаторные изменения. Все слои кишечной стенки гипертрофируются вследствие повышения функциональной активности, ворсинки эпителия удлиняются, ускоряется замена эпителиоцитов. При этом замедляется опорожнение желудка. Однако для полной адаптации кишечника требуется сохранение пищеварения, поэтому пациентов, перенесших резекцию подвздошной кишки, необходимо как можно раньше переводить на энтеральное питание. В таком

случае полная компенсация, как правило, наступает через 3—6 мес после операции.

### Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления зависят от объема поражения или резекции тонкой кишки, а также длительности синдрома мальабсорбции. Общими симптомами служат:

- потеря массы тела;
- диарея;
- метеоризм;
- слабость;
- стеаторея.

При длительном нарушении всасывания развивается синдром мальабсорбции.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При наличии в анамнезе оперативного вмешательства диагностика не затруднена. Из инструментальных методов исследования следует выделить **рентгенологическое исследование** для уточнения состояния оставшейся части тонкой кишки и анастомоза.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими заболеваниями, протекающими с диареей и синдромом мальабсорбции. Кроме того, необходимо учитывать наличие в анамнезе удаления тонкой кишки.

### Общие принципы лечения

При СКК применяют консервативные и хирургические методы лечения.

**Консервативное лечение.** Условно можно выделить три этапа консервативной терапии: полное парентеральное питание, переход на энтеральное питание и полная адаптация с переходом на обычное питание.

Первый этап: **полное парентеральное питание** начинают с малых порций, что позволяет предотвратить диарею и гипергликемию. Парентеральное питание должно обеспечивать потребности организма в белке, энергии, микроэлементах. Сложности лечения на этой стадии могут быть обусловлены водно-электролитными нарушениями, инфекционными осложнениями и установкой катетера. Больные с объемной резекцией тонкой кишки в ранний послеоперационный период в первую очередь страдают от нарушения водно-электролитного баланса вследствие диареи. В связи с этим необходимо **полное замещение потери жидкости и электролитов**, которая происходит по назогастральному зонду и с испражнениями. Кроме того, необходимо добавление 300—500 мл растворов для замещения менее очевидных потерь. Суточный диурез должен составлять не менее 1 л. При сохранении тяжелой диареи на фоне полного парентерального питания показаны **кодеин** и **опиаты**.

**С** | Кодеин в/м 60 мг  
каждые 4 ч

Диарея может быть связана с повышенной секрецией желудком соляной кислоты, что служит показанием к назначению **ИПП** или **ингибиторов H<sub>2</sub>-рецепторов**.

**С** | Омепразол внутрь 40—60 мг/сут  
**или**  
Фамотидин в/в 20 мг струйно  
медленно или капельно каждые 12 ч

Второй этап: переход на **энтеральное питание** осуществляется очень медленно, начиная с введения элементных смесей, для утилизации которых не требуется значительная работа ЖКТ. По мере адаптации кишки к такому питанию добавляют другие компоненты. Для ускорения адаптации пищевые смеси вводят через назогастральный зонд 24 ч в сутки. В случае сохранения диареи при переходе на энтеральное питание необходимо применение **лоперамида**.

**С** | Лоперамид внутрь 5 мг каждые 6 ч

В рефрактерных случаях возможна терапия настойкой *опия*. Наиболее сложные случаи сочетания колэктомии и резекции подвздошной кишки с сохранением не более 1 м тощей кишки. Таким больным подкожно вводят **аналог соматостатина октреотид**, что позволяет уменьшить объем стула более чем на 50%.

**В** | Октреотид п/к 100 мкг 3 р/сут

Несмотря на адаптацию кишки и поддерживающую терапию, у некоторых пациентов (обычно при сохранении менее 60 см тонкой кишки, удалении подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки) не удается отменить парентеральное питание. В данном случае целесообразно введение **соматропина** (соматотропного гормона) в течение 4 нед.

**С** | Соматропин п/к 0,03—0,14 мг/кг/сут

Кроме того, рекомендуется парентеральное или энтеральное применение **глутаминовой кислоты**.

**Д** | Кислота глутаминовая п/к 0,16 г/кг/сут **или**  
Кислота глутаминовая внутрь 30 г/сут

Необходимо соблюдение диеты с высоким содержанием углеводов (55—60% энергетической ценности за счет углеводов, 20—25% — за счет жиров и 20% — за счет белков).

Третий этап: при достижении полной адаптации кишечника можно отказаться от энтерального питания.

**Хирургическое лечение.** Оперативные вмешательства по поводу синдрома короткой кишки можно разделить на две категории: с трансплантацией и без трансплантации кишки.

## Прогноз

Ближайший прогноз достаточно благоприятен в тех случаях, когда у пациента имеется возможность получать парентеральное питание в домашних условиях. Четырехлетняя выживаемость пациентов, находящихся на полном парентеральном питании, составляет около 70%. Однако длительное полное парентеральное питание не только является фактором риска развития инфекционных и метаболических осложнений, но и сопровождается прогрессирующим нарушением функции печени и желчных путей. Очень часто возникает холестаз, приблизительно через 3 мес после начала полного парентерального питания у 50% больных диагностируются сладж-синдром и конкременты желчного пузыря. В дальнейшем у этих больных развивается неалкогольный стеатогепатит с инфильтрацией печени воспалительными клетками и формированием фиброза. Основной причиной смерти пациентов, длительно получающих парен-

теральное питание, является печеночная недостаточность.

Трансплантация кишки сопровождается высоким риском раннего послеоперационного смертельного исхода (30%), годовичная выживаемость составляет 80—90%, 4-летняя — около 60%.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Ранопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести, 2001.
2. Farthing M.J. Octreotide in dumping and short bowel syndromes. *Digestion*. 1993; 54 Suppl. 1:47—52.
3. Byrne T.A., Persinger R.L., Young L.S., et al. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg*. 1995; 222: 243—54.
4. Booth I.W. Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. *Gut*. 1994; 35 Suppl. 1: 69—72.
5. Cavicchi M., Beau P., Crenn P. et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 525—32.
6. Vanderhoof J.A., Langnas A.N. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology*. 1997; 113:1767—78.

## Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Ампициллин	723
Метронидазол	831
Тетрацилин	935

#### Витамины

Диагноз избыточного роста бактерий в тонкой кишке подразумевает следующие изменения:

- избыточное заселение бактериальной микрофлорой тонкой кишки,
- качественное изменение бактериальной микрофлоры тонкой кишки,
- нарушение всасывания определенных пищевых веществ, в особенности жиров и витамина В<sub>12</sub>.

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий тонкой кишки является присутствие так называемых фекальных микроорганизмов (т.е. штаммов облигатных анаэробов или коли-форм) в тонкой кишке, в концентрации более  $10^5$  микроорганизмов в 1 мл аспирата из тощей кишки.

### Этиология и патогенез

Основной причиной развития избыточного роста бактерий является **затруднение двигательной функции кишечника с формированием стаза**. К наиболее важным причинам относятся следующие:

- анатомическая или хирургически сформированная слепая петля;
- снижение кислотности желудочного сока;
- иммунные нарушения;
- тонкотолстокишечный свищ;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите).

Избыточный рост бактерий в тонкой кишке ведет к значительному нарушению процессов пищеварения и всасывания, вследствие чего возникают клинические симптомы (метеоризм, диарея) и проявления недостаточности определенных питательных веществ. Кроме того, снижается биодоступность и нарушается метаболизм используемых ЛС.

## Клинические признаки и симптомы

Так как состав микрофлоры при синдроме избыточного роста бактерий в тонкой кишке достаточно многообразен, его клинические проявления также различны. К ним относятся следующие:

- снижение массы тела;
- диарея;
- стеаторея;
- образование оксалатных конкрементов в почках;
- недостаточность витаминов А, D, Е, К и В<sub>12</sub>.

Повышенное потребление бактериальной микрофлорой витамина В<sub>12</sub> приводит к развитию макроцитарной анемии.

Синдром мальабсорбции в большинстве случаев развивается после некоторого латентного периода, например, при формировании анастомоза бок в бок — в среднем через 4—5 лет. Конечный разрешающий фактор пока неизвестен. В некоторых исследованиях показано, что фактором риска развития синдрома мальабсорбции является пожилой возраст. Это может быть обусловлено снижением с возрастом секреции желудочного сока и побочными действиями применяемых ЛС.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Существуют следующие прямые и непрямые методы диагностики:

- **водородный дыхательный тест с глюкозой;**
- **водородный дыхательный тест с лактулозой;**
- **определение короткоцепочечных жирных кислот** в аспирате из тощей кишки;

- **определение неконъюгированных желчных кислот** в аспирате из тощей кишки;
- **<sup>14</sup>С- или <sup>13</sup>С -гликохолатный тест;**
- **<sup>14</sup>С-D-ксилозный тест или <sup>13</sup>С-D-ксилозный дыхательный тест.**

На практике диагностику синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке проводят по следующим пунктам.

- Предположительный диагноз на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание) и клинической картины.
- Выявление нарушений, способствующих развитию синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке, при помощи рентгенологического, манометрического и лабораторного обследования.
- Прямое определение избыточного роста бактерий в тонкой кишке или его подтверждение непрямыми методами.
- Выявление нарушений функции тонкой кишки, обусловленных избыточным ростом бактерий.
- Дополнительное обследование пациента для исключения других причин синдрома мальабсорбции.

Синдром мальабсорбции подтверждается при обнаружении более 7 г нейтрального жира в кале, выделенного за сутки, или значительной концентрации сывороточного β-каротина, изменением результатов <sup>14</sup>С-D-ксилозного теста и теста Шиллинга для определения всасывания витамина В<sub>12</sub>.

При наличии анатомических или патофизиологических изменений, predisполагающих к развитию синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке, диагноз подтверждается нормализацией перечисленных показателей после проведения антибактериальной терапии.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз в первую очередь необходимо проводить с целиакией и **внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы**

## Общие принципы лечения

Цель лечения пациентов с синдромом избыточного роста бактерий в тонкой кишке заключается в следующем:

- Ликвидация или уменьшение выраженности симптомов основного заболевания.
- Симптоматическое лечение по поводу синдрома мальабсорбции и заместительная терапия.
- В некоторых случаях хирургическое лечение по поводу механической обструкции.

Во многих случаях на первый план выступают терапия, направленная на основную причину (например, в случае нарушения двигательной функции желудочно-кишечного тракта при диабетической нейропатии, склеродермии, распространенном дивертикулезе тонкой кишки у пожилых пациентов) и периодическое эффективное консервативное лечение.

Основой лечения является назначение **антибактериальных ЛС широкого спектра**, эффективных против анаэробных бактерий. Стандартной схемы лечения не существует, однако по данным многих исследований удовлетворительные результаты получены при использовании **тетрациклина, ампициллина и метронидазола**). В большинстве случаев требуются повторные курсы продолжительностью от 7 до 14 дней; уже во время лечения уменьшается количество нейтраль-

ного жира в кале и нормализуются результаты  $^{14}\text{C}$ -D-ксилозного теста.

**С** Ампициллин внутрь 0,5 г 4 р/сут, курсами от 7 до 14 дней **или**  
Метронидазол внутрь 500 мг 3 р/сут, курсами от 7 до 14 дней **или**  
Тетрациклин внутрь 0,25 г 4 р/сут, курсами от 7 до 14 дней

По показаниям также проводят заместительную внутривенную витаминотерапию и коррекцию гипопроотеинемии с помощью диеты. При сохранении выраженной стеатореи вследствие неэффективности проводимой терапии или тяжести основного заболевания показана замена пищевого жира среднепечечными триглицеридами. В подобных случаях также показана диета со сниженным содержанием оксалатов для предотвращения нефролитиаза.

ЛС, подавляющие двигательную функцию кишечника, при развитии синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке не показаны, так как они могут усиливать имеющиеся нарушения. Однако в случае диареи, резистентной к антибиотикотерапии, а также при агаммаглобулинемии эти ЛС могут быть назначены.

**Хирургическое лечение.** Дивертикулез и слепая петля могут осложниться перфорацией и кровотечением, в этом случае показано экстренное хирургическое вмешательство.

При неэффективности терапевтического лечения показана селективная резекция слепой петли, например, в случае единичного дивертикула или ограниченного дивертикулеза с возможностью формирования анастомоза конец в конец. Показанием к операции является также быстрое увеличение размеров слепой петли. Так как после только ре-

зекции слепой петли или дивертикула возможны рецидивы, рекомендуется резекция пораженного участка кишки с наложением анастомоза конец в конец. При экстренных оперативных вмешательствах в случае перфорации или развития кровотечения смертность составляет 10%.

### Ошибки и необоснованные назначения

Неправильное лечение может быть, в первую очередь, обусловлено неверной постановкой диагноза, так как в практике отечественных врачей диагноз синдрома избыточного роста бактерий является редким и методологическая база для адекватной диагностики отсутствует.

### Прогноз

Определяется тяжестью заболевания или особенностями проведенного опера-

тивного вмешательства, на фоне которых развивается синдром избыточного роста бактерий.

### Литература

1. Corazza G.R., Menozzi M.G., Strocchi A. et al. *The Diagnosis of Small Bowel Bacterial Overgrowth. Gastroenterology.* 1990; 98: 302—9.
2. Rhodes J.M., Jewell D.P. *Lactulose Hydrogen Breath Test in the Diagnosis Test of Bacterial Overgrowth. Gastroenterology.* 1990; 99: 1547.
3. Armbrrecht U., Eden S., Seeberg S., Stockbrügger R.W. *The Value of the Hydrogen (H<sub>2</sub>) Breath Test for the Diagnosis of Bacterial Overgrowth in Gastric Achlorhydria. Hepato-gastroenterol.* 1987; 34: 219—22.
4. King C.E., Toskes P.P. *Comparison of the 1-Gram (14C) Xylose, 10-Gram Lactulose-H<sub>2</sub>, and 80-Gram Glucose-H<sub>2</sub> Breath Tests in Patients With Small Intestine Bacterial Overgrowth. Gastroenterology.* 1986; 91: 1447—51.



## Паразитарные инфекции, вызывающие нарушение всасывания в тонкой кишке

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Метронидазол	831
Фуразолидон	962

#### Противопаразитарные ЛС:

Албендазол
Мебендазол
Пиперазина адипат
Пирантела памоат

К нарушению всасывания в тонкой кишке приводят такие паразитарные инфекции, как аскаридоз, лямблиоз, криптоспоридиоз, кокцидоз, дифиллоботриоз, капилляриоз, стронгилоидоз.

### Аскаридоз

*Ascaris lumbricoides* — наиболее крупный круглый червь, достигающий в длину 40 см и паразитирующий у человека.

**Жизненный цикл.** Аскариды обитают в просвете тонкой кишки. Женские особи необычайно плодовиты, каждая из них откладывает более 240 000 яиц в день, которые могут быть обнаружены в каловых массах. Яйца аскарид, чрезвычайно устойчивые к внешним воздействиям, становятся заразными после нескольких недель развития в почве и остаются таковыми в течение года. После попадания яиц в желудок из них появляются личинки, которые внедряются в слизистую оболочку тонкой кишки, попадают через кровеносное русло в легкие, разрушают альвеолы, поднимаются по бронхам до трахеи. Отсюда при кашле они попадают в ротовую полость, и, будучи проглоченными, возвращаются в тонкую кишку, где развиваются взрослые особи. Между начальным заражением и откладыванием яиц проходит 2—3 мес. Взрослые особи живут от 1 до 2 лет.

### Эпидемиология

Всего в мире инфицированы более 1 млрд человек. Аскаридоз часто встречается в тропических и субтропических регионах, а также в областях с влажным климатом. Эндемичных районов по данному заболеванию не существует, тем не менее возможен перенос яиц аскарид вместе с овощами. Передача инфекции обычно осуществляется через заражение почвы фекалиями и связана с низким са-

нитарным состоянием или использованием человеческих экскрементов как удобрения. Механизм передачи — фекально-оральный.

### Клинические признаки и симптомы

У большинства инфицированных заболевание протекает бессимптомно. На протяжении легочной стадии миграции личинок (9—12 дней после их внедрения) появляются непродуктивный кашель и ощущение дискомфорта за грудиной, усиливающееся при кашле или глубоком вдохе, а также лихорадка, реже одышка и кровавистая мокрота.

При паразитировании большого количества гельминтов в тонкой кишке могут возникать абдоминальные боли, нарушение всасывания белков, жиров, углеводов и витаминов.

**Осложнения.** При тяжелой инфекции, особенно у детей, клубок аскарид может стать причиной боли в животе, непроходимости тонкой кишки, иногда осложняющейся перфорацией или заворотом кишок. Взрослые аскариды могут вызывать закупорку желчных протоков, что приводит к развитию желчной колики, холангита, панкреатита и (редко) внутрипеченочного абсцесса. Миграция взрослых особей в пищевод может провоцировать кашель или выделение паразита через рот.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В клиническом анализе крови может быть выявлена эозинофилия. На протяжении миграционной фазы личинки аскарид могут быть обнаружены в мокроте или аспирате желудочного содержимого.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки может быть выявлена эозинофильная пневмония (синдром Леффлера) с круглыми или овальными инфильтратами диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Инфильтраты могут быть преходящими и не обнаруживаться через несколько недель.

При копрологическом исследовании в фекалиях обнаруживаются яйца аскарид.

### Общие принципы лечения

Цель лечения — предотвращение тяжелых осложнений.

#### ЛС выбора

**В** Мебендазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 3 дня **или**  
Пиперазина цитрат внутрь 75 мг/кг (максимально 3,5 г/сут), 2 дня

#### Альтернативные ЛС

**В** Пирантела памоат внутрь 11 мг/кг (максимально 1 г/сут), однократно **или**  
Албендазол внутрь 400 мг, однократно

#### Лечение осложнений

Частичная непроходимость кишечника может быть купирована с помощью постановки назогастрального зонда, внутривенного введения жидкостей.

**В** Пиперазина цитрат через назогастральный зонд 65 мг/кг (максимально 1 г/сут) каждые 12—24 ч, всего 6 доз

При полной непроходимости кишечника требуется немедленное хирургическое вмешательство.

---

## Прогноз

---

Для кишечной фазы инвазии хороший

прогноз при острой или хронической обтурации протоков либо полых органов определяется своевременностью диагностики и лечения.

## Лямблиоз

*Lambliа intestinalis* — грушевидной формы многожгутиковое простейшее, обитающее в тонкой кишке человека и других млекопитающих.

**Жизненный цикл.** Лямблии проникают из окружающей среды в организм человека в виде устойчивых цист, которые теряют защитную оболочку в тонкой кишке, где и размножаются путем продольного деления. Лямблии могут активно передвигаться по поверхности неповрежденного слоя слизи у основания микроворсинок или прикрепляться к слизистой оболочке кишки с помощью большого вентрального присасывательного диска. Неприкрепленные трофозоиты могут спускаться с каловыми массами в толстую кишку. Если пассаж содержимого по толстой кишке ускорен, лямблии выделяются с испражнениями и погибают. При нормальной двигательной функции кишки лямблии вбирают жгутики, покрываются защитной мембраной, и в них происходит деление ядра. В результате образуется четырехъядерная циста, которая может передаваться новому хозяину несколькими способами. Попав в холодную воду, цисты способны выжить в течение более 2 мес, а также сохранять устойчивость в концентрации хлора (0,4 мг/л), используемой обычно для обезвреживания водопроводной воды. Для заражения человека достаточно 10 цист паразита. Иногда встречается прямая передача инфекции (у лиц, практикующих анили-

гус, у детей, не обученных правилам личной гигиены).

---

## Эпидемиология

---

Лямблиоз широко распространен по всему миру, особенно в районах с неудовлетворительными санитарными условиями и среди людей, не соблюдающих правил личной гигиены. Дети младшего возраста поражаются чаще, чем взрослые.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

У 65% инфицированных лиц лямблиоз может протекать бессимптомно. Инкубационный период составляет 1—3 нед. Через 1—3 нед после заражения возникает водянистая, зловонная, **пенистая диарея**, с увеличением объема стула, без примеси крови и слизи, сопровождающаяся **схваткообразными болями в животе**. Кроме того, возникают **анорексия, тошнота, рвота, отрыжка, субфебрилитет**, которые могут наблюдаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Чаще заболевание заканчивается спонтанно через 1—4 нед или переходит в хроническую фазу, характеризующуюся периодически возникающими болями в животе и кашицеобразным стулом. Нередко указанные признаки возникают с самого начала заболевания.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В клиническом анализе крови может быть выявлена эозинофилия. При ко-прологическом исследовании могут быть обнаружены цисты лямблий в оформленных фекалиях или трофозоиты в жидких испражнениях. Целесообразно проведение повторных исследований.

Исследование дуоденального содержимого или биоптатов тощей кишки позволяет выявить цисты лямблий или трофозоиты.

## Общие принципы лечения

**В** Метронидазол внутрь 250 мг  
3 р/сут, 5 дней **или**  
Фуразолидон внутрь 100 мг  
4 р/сут, 7–10 дней

В случае рефрактерности к многократным курсам лечения:

**В** Метронидазол внутрь 750 мг  
3 р/сут, 21 день

При неэффективности первичного курса лечения показан повторный, более длительный курс. Однако следует иметь в виду, что почти все пациенты излечиваются после первого курса, хотя у некоторых лиц с хроническим течением заболевания отмечается замедленное обратное развитие симптомов после проведения эрадикации.

Если у пациентов не удалось достичь эрадикации после повторных курсов, необходимо проверить состояние иммунитета и наличие лямблиоза у членов семьи.

## Прогноз

Благоприятный. Важно, чтобы пациенты, у которых проведен курс лечения, оставались под наблюдением врача длительное время, так как в течение 7 нед после лечения возможны паразитарные и клинические рецидивы инфекции. Прогноз считается благоприятным.

## Литература

1. Vesly S.J. et al. Review article: the management of giardiasis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 843.

## Опухоли тонкой кишки, предраковые заболевания и состояния

### Указатель описаний ЛС

#### Гормональные средства, снижающие кровоток:

Октреотид	862
Сандостатин	923

#### ЛС, угнетающие перистальтику кишечника:

Лоперамид	806
-----------	-----

#### Цитостатики:

Стрептозоцин
Фторурацил

#### Другие ЛС:

Никотиновой кислоты препараты
-------------------------------

### Классификация

Опухоли тонкой кишки могут исходить из любых формирующих ее клеток. **Аденома и аденокарцинома** происходят из железистых клеток, **лейомиома** и **лейомиосаркома** — из гладких мышечных клеток, **карциноид** — из аргентофильных клеток кишечных желез. Клетки нейроглии дают начало и **доброкачественной, и злокачественной шванномы**, нервные клетки **нейрофибромам** и **нейрофибросаркомам**, из сосудов формируются **лимфангиомы, гемангиомы и ангиосаркомы; фибромы и фибросаркомы** происходят из фибробластов, **лимфомы** — из лимфоцитов, находящихся в слизистой оболочке и групповых лимфатических фолликулах тонкой кишки (пейеровых бляшках).

По **характеру роста** различают внутренние опухоли, растущие в просвет кишки и приводящие к стенозу, а также наружные, растущие снаружки и не изменяющие просвет кишки.

### Эпидемиология

Первичные опухоли тонкой кишки встречаются крайне редко. Среди всех доброкачественных и злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) опухоли тонкой кишки составляют 2—3%, а среди всех опухолей кишечника — 3—6%.

### Этиология и патогенез

Длина тонкой кишки составляет около 75% от длины всего кишечника, а поверхность — приблизительно 90% от поверхности слизистой оболочки ЖКТ, однако в ней локализуется только 1% аденокарцином ЖКТ. В настоящее время нет единой гипотезы, объясняющей столь редкое развитие злокачественных опухолей, особенно аденокарцином, в тонкой кишке по сравнению с аденомами и аденокарциномами толстой и прямой кишки или карциномой желудка. Для

объяснения этого феномена предложены множество теорий.

- В тонкой кишке содержится меньшее количество бактериальных клеток, особенно анаэробных, которые превращают желчные кислоты в канцерогенные соединения.
- Наличие ферментов, таких как бензпиренгидролаза, которая превращает канцерогенные соединения в менее активные.
- Ускоренный пассаж по тонкой кишке, приводящий к ограничению времени контакта между потенциальным канцерогеном и слизистой оболочкой.
- Большая степень разведения канцерогена в химусе тонкой кишки по сравнению с более плотным содержимым толстой кишки.
- Различный темп обновления клеток слизистой оболочки в тонкой и толстой кишке.
- Высокая концентрация секреторного IgA и Т-лимфоцитов слизистой оболочки тонкой кишки.

Однако некоторые состояния повышают риск развития злокачественных опухолей тонкой кишки.

У пациентов с аденоматозными полипами толстой кишки риск развития аденоматозных полипов двенадцатиперстной кишки выше, чем в популяции.

Аденокарцинома проксимального отдела тонкой кишки часто является причиной смерти больных, перенесших проктоколэктомию по поводу **наследственного семейного полипоза**. Кроме того, возможно развитие аденокарциномы из аденомы, в связи с чем тонкокишечная аденома рассматривается как предраковое состояние. При **синдроме Гарднера** (сочетание аденоматозных полипов с остеомами черепа и опухолями кожи) высок риск развития аденокарциномы преампулярного отдела толстой кишки. **Болезнь Крона** может сочетаться с аденокарциномой тонкой кишки. Повышенный риск малигнизации полипов у пациентов с **синдромом Пейтца—Егерса** остается спорным.

## Доброкачественные опухоли тонкой кишки

### Эпидемиология

Доброкачественные опухоли тонкой кишки обычно развиваются на пятой, шестой и седьмой декадах жизни. Около 80% из них локализуются в тощей и подвздошной кишке. Наиболее часто встречаются аденоматозные полипы, далее в порядке убывания следуют лейомиома, липома и гемангиома.

### Клинические признаки и симптомы

Чаще всего доброкачественные опухоли тонкой кишки развиваются бессимптомно

но и диагностируются случайно. Однако они могут проявляться болью в животе, метеоризмом, кишечным кровотечением, непроходимостью кишечника.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимо **рентгенологическое исследование** тонкой кишки (пассаж бария, ирригоскопия). При локализации процесса в двенадцатиперстной кишке или терминальном отделе подвздошной кишки опухоль может быть визуализирована при **эндоскопическом исследовании**.

**вании.** Кроме того, при эндоскопическом исследовании можно получить биопсийный материал. Применяемый в настоящее время метод энтероскопии позволяет визуализировать тонкую кишку.

**Артериография** позволяет визуализировать сосудистые опухоли.

---

## Дифференциальный диагноз

---

Проводят дифференциальный диагноз со злокачественными опухолями, в том числе исходящими из забрюшинных

лимфатических узлов, брыжейки тонкой кишки, опухолей матки и яичников.

---

## Общие принципы лечения

---

Опухоли тонкой кишки подлежат оперативному лечению.

---

## Прогноз

---

Благоприятный. После проведения оперативного лечения наступает выздоровление.

# Злокачественные опухоли тонкой кишки

---

## Эпидемиология

---

Первичный рак тонкой кишки развивается в шестой и седьмой декадах жизни. Чаще всего малигнизируется карциноид (в подвздошной кишке; его распространенность составляет 2,9 на 1 000 000 населения); далее по частоте следуют аденокарцинома (наиболее часто локализуется в двенадцатиперстной кишке и циркулярно суживает ее просвет; распространенность 3,7 на 1 000 000 населения), лимфома (локализуется чаще всего в подвздошной кишке и имеет В-клеточное строение; распространенность 1,6 на 1 000 000 населения) и лейомиосаркома (распространенность 1,2 на 1 000 000 населения).

За исключением первичной лимфомы, неэпителиальные злокачественные опухоли тонкой кишки практически никогда не встречаются изолированно. Так, саркома Капоши ассоциирована со СПИДом, саркома — с вирусом герпеса, шваннома тонкой кишки — с нейрофиброматозом (болезнью Реклингхаузена), множествен-

ная тонкокишечная ганглионеврома — с медуллярной карциномой щитовидной железы и феохромоцитомой или синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2 (МЭН-2).

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Хотя большинство злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта развиваются бессимптомно, от 60 до 75% опухолей тонкой кишки, при которых возникают клинические симптомы, являются злокачественными. У пациентов по мере прогрессирования заболевания могут возникать боли в животе, непроходимость кишечника, тромбоз мезентериальных сосудов, перфорация кишки, кишечное кровотечение. При объективном обследовании в далеко зашедших случаях заболевания в животе пальпируется опухоль.

Лимфома, особенно ходжкинская, может проявляться синдромом мальабсорбции со снижением массы тела, диареей, недомоганием, слабостью и отеками.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В клиническом анализе крови можно выявить гипохромную железодефицитную анемию.

При рентгенологическом исследовании экзофитные формы проявляются в виде дефекта наполнения с неровными и нечеткими контурами и атипичным рельефом окружающей слизистой оболочки. Инфильтративные формы вызывают асимметричное сужение просвета кишки, в далеко зашедших случаях — супрастенотическое расширение.

Эндоскопическое исследование с биопсией позволяет верифицировать диагноз. В связи с объективными сложностями диагностики иногда требуется проведение диагностической лапаротомии.

## Дифференциальный диагноз

На ранних стадиях, когда злокачественную опухоль обнаруживают во время рентгенологического или другого инструментального исследования, дифференциальную диагностику следует проводить с доброкачественными опухолями тонкой кишки.

## Общие принципы лечения

Основным мероприятием является резекция пораженного участка кишки.

Лучевая терапия и химиотерапия эффективны только при лимфомах.

Перспективным препаратом для лечения нейроэндокринных опухолей ЖКТ, особенность которых — высокая экспрессия рецепторов соматостатина и избыточная продукция гормонов, является синтетический аналог соматостатина — октреотид и, особенно, его пролонгированная форма (ЛАР) с режимом введения 1 раз в месяц.

➤ **Сандостатин** (октреотид) — синтетический аналог соматостатина, взаимодействуя с его клеточными рецепторами, повышает активность внутриклеточной тирозинфосфатазы и оказывает прямое цитотоксическое действие, тормозит секрецию ряда гормонов и факторов роста опухолей, угнетает неоваскуляризацию. Находит применение в онкологии с диагностической целью (сцинтиграфия с октреотидом, меченным  $^{111}\text{In}$ ), для профилактики послеоперационных осложнений (у больных раком поджелудочной железы), для лечения нейроэндокринных опухолей (**Сандостатин ЛАР**) и для купирования рефрактерной диареи, вызванной цитостатиками.

Оказывая симптоматический эффект, сандостатин улучшает качество жизни и увеличивает выживаемость больных с нейроэндокринными опухолями, даже при наличии метастазов (Ann Oncol, 1996; 7 (suppl.5): 47, A219).

## Прогноз

Пятилетняя выживаемость при аденокарциноме составляет 30%, при лимфоме и лейомиосаркоме — 50%.



## Карциноид

**Карциноид — самая распространенная нейроэндокринная опухоль, составляющая более 1/3 всех опухолей тонкой кишки. Тонкая кишка занимает второе место по частоте локализации в ней карциноида после червеобразного отростка.**

### Классификация

Различают 5 гистологических типов карциноида. Тип А — узловая форма (22,6%), тип В — трабекулярная форма (21%), тип С — тубулярная с ацинарными или розеткообразными структурами (3,6%), тип D — малодифференцированный или атипичный. Все карциноиды являются потенциально злокачественными. Риск малигнизации увеличивается по мере роста опухоли.

### Клинические признаки и симптомы

Карциноид в ранней стадии протекает бессимптомно. Клинические симптомы карциноида обусловлены как самой опухолью (частичная или полная непроходимость; кровотечение), так и выбрасом в кровь серотонина и брадикинина. Классический карциноидный синдром наблюдается редко. Этот синдром обусловлен избыточным поступлением в кровь серотонина, вырабатываемого карциноидом, развивается обычно при метастазировании опухоли в печень. Опухоли менее 2 см метастазируют редко, но опухоли более 2 см, как правило, дают метастазы в регионарные лимфатические узлы и печень. Карциноидное поражение сердца — это позднее проявление метастатической болезни. Карциноид может располагаться в мышечном слое, се-

розной оболочке, брыжейке, в результате возможна частичная непроходимость кишечника с интермиттирующей болью в животе.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз карциноида основывается на определении в крови уровня **серотонина**, а в моче — **5-оксииндолуксусной кислоты**.

**Компьютерная** томография брюшной полости может выявить лимфаденопатию, метастазы в печень. **Сцинтиграфия с октреотидом, меченным  $^{111}\text{In}$** , выявляющим в ткани рецепторы к соматостатину, обладает 90% чувствительностью при метастазах в печень.

Карциноид прямой кишки обычно диагностируется случайно в виде подслизистого узелка при ректоскопии. Карциноид в червеобразном отростке обнаруживается в 0,3% аппендэктомий.

### Дифференциальный диагноз

При карциноидном синдроме, который проявляется диареей, дифференциальную диагностику необходимо проводить с широким кругом заболеваний, сопровождающихся этим симптомом.

### Общие принципы лечения

Пациентам, у которых обнаружена опухоль без метастазов, может быть выполнено только хирургическое вмешательство (резекция опухоли). При одиночных метастазах в печень проводится секторальная резекция пораженной доли.

**Консервативные мероприятия.**

- Исключение из рациона продуктов, содержащих серотонин (орехи, бананы, ананасы и др.).
- Применение антагонистов серотонина (**метилсергид**, **периактинол**, **нуран**).

**В** | Метилсергид внутрь 1—3 мг/сут  
**или**  
Периактинол внутрь 6—30 мг/сут  
**или**  
Нуран внутрь 6—30 мг/сут

Эффекты серотонина могут быть подавлены подкожным введением **октреотида**.

| Октреотид п/к 0,2—0,6 мг/сут

➤ **Сандостатин** (октреотид) подавляет продукцию биологически активных веществ опухолью и в дозе 150—300 мкг/сут устраняет у 50—90% больных тягостные (иногда опасные) симптомы, существенно улучшая качество жизни. Под влиянием препарата показано уменьшение размеров опухоли [Digestion, 1999; 60 (suppl.2): 9—14]. Сроки выживаемости при метастазирующих карциноидах на фоне лечения Сандостатином достигают 8,8 лет (с момента установления метастазов) по сравнению с 1,8 годами в группе без лечения [Ann Oncol, 1996; 7 (Suppl.5): 47, A219]. Лечение Сандостатином является экономически выгодным, так как приводит к существенному снижению затрат на госпитализацию, оплату труда медперсонала и т.д. [Int J Tech Ass Health Care, 1998; 14: 514—25]. Полонгированный препарат Сандостатин ЛАР, вводимый 1 раз в месяц, обеспечивает поддержание терапевтических концентраций в крови на протяжении дли-

тельного времени и облегчает работу медперсонала и соблюдение режима лечения больными.

Симптоматическое лечение включает применение антидиарейных ЛС (**лоперамид**) и **препаратов никотиновой кислоты**.

**С** | Лоперамид внутрь 2 мг/сут, максимум 16 мг/сут, добиваясь частоты дефекации 1—2 в сутки **или**  
Кислота никотиновая внутрь до 100 мг/сут

Неэффективность фармакотерапии (развитие карциноидного поражения сердца, выделение 5-оксииндолуксусной кислоты с мочой более 150 мг/сут) служит показанием к химиотерапии. Применяют **стрептозоцин** и **5-фторурацил**.

**А** | Стрептозоцин в/в 500 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела

+

**А** | Фторурацил в/в 400 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в течение 5 дней с интервалом 6 нед

**Прогноз**

При операбельном карциноиде с вовлечением в процесс лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 80%, однако через 25 лет выживаемость снижается до 25%. Прогноз при злокачественном карциноиде с отдаленными метастазами неблагоприятный, хотя в отдельных случаях комбинированное (хирургическое и химиотерапевтическое) лечение позволяет продлить жизнь больного до 3 лет.

## Метастатическое поражение тонкой кишки

Несмотря на то что первичные опухоли тонкой кишки встречаются редко, тонкая кишка часто оказывается вовлеченной в метастатическую болезнь. Метастазы в тонкую кишку могут проявляться симптомами непроходимости кишечника, кишечным кровотечением, болями в животе. Чаще других (в 60% случаев) в тонкую кишку метастазирует **меланома**. Теоретически в тонкую кишку может метастазировать любая злокачественная опухоль.

В случае метастатического поражения кишки могут быть проведены палиативная резекция пораженного участка и лечение по поводу основной опухоли.

Прогноз при метастатическом поражении тонкой кишки неблагоприятный.

### Литература

1. Логинов А.С., Парфенов А.И. *Болезни кишечника*. М.: Медицина, 2000; с. 541—55.
2. Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия*. Учебник. М.: Медицина, 1993; с. 186, 196.
3. Серов В.В., Пальцев М.А., ред. *Лекции по общей патологической анатомии (общий курс)*. М.: Медицина, 1996; с. 238.
4. Kulke M. et al. Carcinoid tumor. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 858.
5. Hamilton S.R., Aaltonen L.A., editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics Tumor of the Digestive System*. Lyon: IARSPress, 2000.
6. Mayer R.J. *Gastrointestinal tract cancer*. In: Kasper D.L. *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed. The MacGraw-Hill comp. 1998; p. 568—578.

## Глава 34. Хронические воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона	500
Неспецифический язвенный колит	510

Как диагностика, так и лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона, к сожалению, часто сопряжены с врачебными ошибками, несмотря на то что в последние годы сделан существенный шаг вперед в понимании патогенеза этих состояний, а мировая литература, посвященная воспалительным заболеваниям кишечника, весьма обширна. В главе представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе и клинике воспалительных заболеваний кишечника, освещен их дифференциальный диагноз. Препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоиды остаются основой лечения этих заболеваний. Однако последние достижения в молекулярной биологии позволили предложить новые ЛС для фармакотерапии, применение которых, возможно, более патогенетически оправдано. Следует отметить, что ведение больных с воспалительными заболеваниями кишечника благодаря многочисленным клиническим исследованиям имеет веский фундамент с точки зрения медицины, основанной на доказательствах.

## БОЛЕЗНЬ КРОНА

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Метронидазол	831
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001

#### Глюкокортикоиды:

Будесонид	
Буденофальк	741
Преднизолон	895
Преднизон	

#### Иммуносупрессоры:

Азатиоприн	
Меркаптопурин	
Циклоспорин	983

#### Препараты 5-АСК:

Месалазин	818
Салофальк	922
Сульфасалазин	932
Сульфасалазин	931

#### Средства с иммунодепрессивным действием:

Инфликсимаб	774
-------------	-----

#### Цитостатики:

Метотрексат	
-------------	--

#### Другие ЛС:

Дегидратационные растворы	
Кортикотропин	

#### Энтеральное питание:

Берламин модуляр	743
------------------	-----

**Болезнь Крона** — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов пищеварительного тракта.

### Эпидемиология

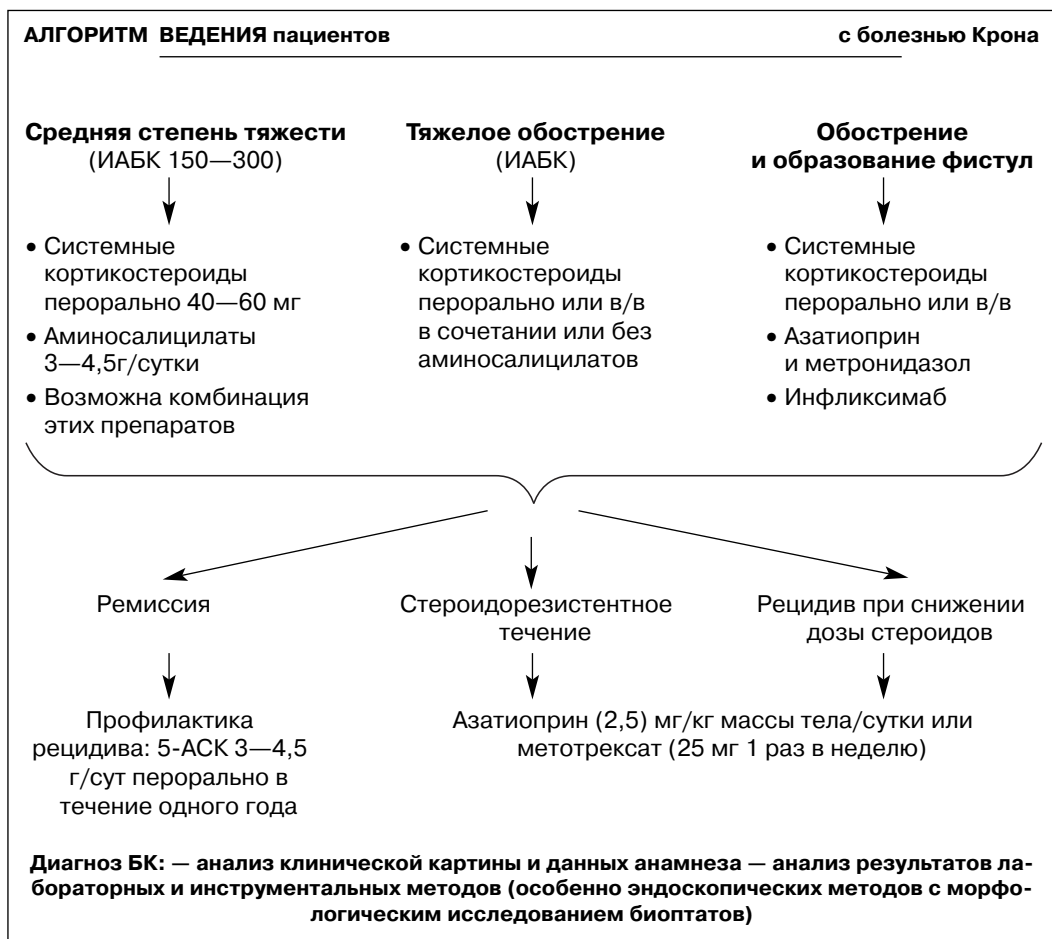
Распространенность болезни в мире составляет 50—70 случаев на 100 000 населения. Наиболее высокая распространенность наблюдается в скандинавских странах. Первый эпизод заболевания, как правило, возникает в возрасте от 15 до 35 лет. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. У родственников первой линии пациентов с болезнью Крона риск развития данного заболевания в 10 раз больше, чем в популяции. Если больны оба родителя, то в 50% случаев их дети заболевают болезнью Крона в возрасте моложе 20 лет.

### Этиология и патогенез

Причины развития болезни Крона в настоящее время неизвестны. Давно замечено, что некоторые характеристики этой патологии характерны для наследственных заболеваний: начало болезни в детском и молодом возрасте, семейная отягощенность, сходность клинического течения заболевания внутри одной семьи, при этом дети заболевают раньше, чем родители. Обнаружено множество мутаций, чаще встречающихся при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите, чем в среднем в популяции.

В 1996 г. Дж. П. Хугот (с соавт.) впервые опубликовали результаты обнаружения участка генома в 16-й хромосоме, названного IBD1 и определяющего предрасположенность к болезни Крона.

В настоящее время рабочей гипотезой, касающейся патогенеза болезни Крона, служит предположение о нарушении иммунного ответа на кишечную микрофлору у генетически предрасположен-



ных лиц. Роль кишечной микрофлоры подтверждают исследования на мышах, у которых в стерильном состоянии болезнь Крона не развивалась, но признаки заболевания возникали при попадании в кишку обычных непатогенных микроорганизмов.

### Клинические признаки и симптомы

Классическая клиническая картина складывается из следующих признаков:

- хроническая диарея (иногда ночная);
- боли в животе;

- потеря массы тела;
- лихорадка;
- **наличие крови в кале;**
- пальпируемое уплотнение кишки;
- перианальные трещины, свищи и абсцессы.

К внекишечным симптомам относятся воспалительные поражения глаз, кожи, суставов, у детей — задержка роста и появления вторичных половых признаков.

Хотя заболевание обычно развивается постепенно, иногда оно принимает молниеносную форму или начинается с токсического мегаколона.

Несмотря на возможную гетерогенность, индивидуальность клинической картины и осложнений, можно выделить три формы заболевания:

- воспалительную;
- фиброstenотическую;
- с образованием свищей.

Чаще всего поражаются подвздошная кишка и толстая кишка, что осложняется непроходимостью кишечника, формированием воспалительного конгломерата и абсцесса. Непроходимость кишечника может быть обусловлена сужением вследствие воспаления, фиброза и спаечного процесса. Дифференциальный диагноз в этом случае основывается на клинической картине (признаки активного воспалительного процесса) и данных предыдущих рентгенологических исследований. Картина острого илеита может напоминать приступ аппендицита. **Характерно, что еще до возникновения кишечной симптоматики процесс локализуется в перианальной области.** При поражении толстой кишки появляются примесь крови в кале, перианальные осложнения и внекишечные симптомы, в том числе признаки вовлечения кожи или суставов. Болезнь Крона с изолированным поражением толстой кишки сложно дифференцировать от неспецифического язвенного колита. Диффузный еюноилеит встречается реже, но часто сопровождается развитием множественных участков стеноза, избыточным ростом бактерий и энтеропатией с потерей белка.

**К факторам, провоцирующим рецидив,** относятся интеркуррентные инфекции (инфекции верхних дыхательных путей, кишечные инфекции), курение, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Влияние эмоциональных стрессов на начало заболе-

вания или возникновение рецидива пока не доказано. Хотя многие пациенты (и члены их семей) утверждают, что стресс явился важным фактором, провоцирующим начало или рецидивирование заболевания, установить взаимосвязь между его течением, психологическими характеристиками и эмоциональными перегрузками не удалось.

Определение активности болезни Крона затруднено гетерогенностью локализации поражения, наличием осложнений. Не существует одного симптома, по которому можно было бы достоверно выставить диагноз болезни Крона. Сложные индексы активности заболевания применяются при проведении контролируемых клинических исследований, но не окончательно еще вошли в повседневную клиническую практику. Наиболее распространенным способом оценки клинической активности заболевания и эффективности проводимой терапии служит индекс клинической активности по Бесту (табл. 34.1). Кроме того, разработаны индексы эндоскопической активности заболевания.

Длительное течение болезни Крона повышает **риск развития рака и лимфомы.**

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз болезни Крона основывается на сочетании **эндоскопических, рентгенологических и морфологических** данных, свидетельствующих о наличии очагового, асимметричного, трансмурального и **гранулематозного воспаления.** Последовательность применения методов диагностики зависит от клинической картины, данных объективного обследования и лабораторных показателей.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и маг-**

**Таблица 34.1 Индекс клинической активности болезни Крона по Бесту**

Симптом	Коэффициент умножения
Число эпизодов жидкого стула в неделю	2
Степень абдоминальных болей (нет=0, незначительные=1, значительные=2, сильные до непереносимых=3)	3
Изменение общего состояния (нет=0, незначительное=1, значительное=2, тяжелое=3, крайне тяжелое=4)	7
Внекишечные симптомы (артрит, узловатая эритема, афтозный стоматит, свищи, повышение температуры тела более 37,5С, гангренозная пиодермия, увеит, ирит, анальные трещины, анальные свищи, абсцесс)	20
Необходимость симптоматического лечения по поводу диареи (нет=0, да=1)	30
Наличие участка резистентности при пальпации живота (нет=0, сомнительно=2, достоверно=5)	10
Показатели гематокрита (женщины: 42 – значение гематокрита; мужчины: 47– значение гематокрита)	6
Масса тела (1–масса тела пациента/нормальная масса тела)	100
Сумма	Менее 150 = ремиссия Более 150 = обострение Более 450 = тяжелое обострение

**нитно-резонансная томография (МРТ)**

показаны для исключения кишечных конгломератов и межкишечных абсцессов, а также при перианальных осложнениях.

**Дифференциальный диагноз**

Болезнь Крона дифференцируют от других воспалительных процессов (инфекционного, ишемического, лучевого колитов, а также лекарственного колита, в частности, связанного с приемом НПВС), идиопатических заболеваний (неспецифического язвенного колита, целиакии и микроскопического колита) и синдрома раздраженного кишечника. Обнаружение лейкоцитов в кале подтверждает воспалительную природу нарушений. При наличии диареи необходимо исследование кала для выявления кишечных патогенных микроорганизмов, яиц глистов и паразитов, а также *Clostridium difficile*.

**Общие принципы лечения**

Основной целью лечения при болезни Крона является устранение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациента на должном уровне. Выбор лечения определяется локализацией процесса, степенью тяжести воспаления и наличием внекишечных осложнений.

**Обострение легкой и средней степени тяжести**

В случае локализации процесса в подвздошной и толстой кишке показан прием **аминосалицилатов** внутрь со снижением дозы при достижении ремиссии:

**А** Месалазин внутрь 3–4 г/сут, с постепенным снижением дозы при достижении ремиссии (приблизительно 1 г/нед) **или**  
Сульфасалазин внутрь 3–6 г/сут



При сравнении различных доз месалазина (3—4 г/сут) не выявлено достоверной разницы между эффективностью препарата и плацебо, однако низкое методологическое качество и небольшой размер указанных исследований не позволяют отказаться от применения ЛС этой группы при болезни Крона с поражением подвздошной и толстой кишки.

Результаты крупных контролируемых клинических исследований, проведенных в 70—80-х гг. XX века в США и Европе, свидетельствуют о большей эффективности сульфасалазина по сравнению с плацебо при обострении болезни Крона с поражением подвздошной и толстой кишки. Хотя сульфасалазин менее эффективен, чем КС, приблизительно у 50% пациентов была достигнута клиническая ремиссия. Менее очевидна эффективность сульфасалазина при локализации воспалительного процесса в тонкой кишке.

Эффективность **ципрофлоксацина** по сравнению с месалазином (4 г/сут) была оценена в ходе 6-недельного контролируемого исследования:

**А** *Ципрофлоксацин внутрь 1 г/сут*

При этом клиническая ремиссия была достигнута приблизительно у 50% пациентов из каждой группы.

Для пациентов, не чувствительных к аminosалицилатам, может быть эффективен **метронидазол**:

**А** *Метронидазол внутрь 10—20 мг/кг/сут*

В ходе плацебо-контролируемого исследования метронидазола (10—20 мг/кг/сут) при легкой и средней степени тяжести заболевания выявлено, что ме-

тронидазол более эффективен при илеоколите и колите, чем при изолированном поражении подвздошной кишки. Однако небольшой размер исследования не позволил определить зависимость эффекта от дозы препарата. В то же время длительное применение метронидазола противопоказано в связи с высоким риском развития **периферической полинейропатии**.

Кроме того, при локализации процесса в подвздошной и восходящей толстой кишке доказана высокая эффективность **будесонида** (специальная форма КС с высвобождением активного вещества в дистальном отделе подвздошной кишки и преимущественным местным воздействием).

**А** *Будесонид внутрь 9 мг/сут (преимущественно при поражении илеоцекальной области, снижая дозу в зависимости от клинической картины) или Преднизолон внутрь 60 мг/сут, по 5—10 мг/нед, снижая дозу в зависимости от клинической картины*

Данные относительно эффективности лечения **болезни Крона** у пациентов с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка и тощей кишки) пока противоречивы. Выраженность симптомов болезни Крона с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта уменьшается на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП). Так как еноуилеит часто осложняется синдромом избыточного роста бактерий, в данном случае показан курс антибактериальной терапии.

**Оценку эффективности** начатой терапии проводят в течение нескольких недель. При достижении ремиссии назначают поддерживающую терапию.

## Обострение средней степени тяжести и тяжелое

В данном случае назначают **преднизолон** или будесонид до исчезновения симптомов (в среднем на 7—28 дней):

**А** Преднизолон *внутрь* 40—60 мг/сут, по 5—10 мг/нед **или**  
Будесонид *внутрь* 9 мг/сут (преимуществом при поражении илеоцекальной области)

При абсцессах необходимы **антибактериальная терапия** и дренирование абсцесса. Инфликсимаб (химерные моноклональные антитела к ФНО) назначают в отсутствие ответа на применение аминосалицилатов, антибиотиков, КС и иммуномодуляторов. Улучшение через 4 нед после инъекции инфликсимаба наблюдалось у 80% пациентов, у 50% была достигнута ремиссия. На фоне инфузии инфликсимаба возможно развитием острых и отсроченных инфузионных реакций, в том числе реакций поздней гиперчувствительности. Кроме того, возможно формирование антихимерных антител и антител к ДНК.

В настоящее время исследования, в которых бы проводилась оценка режима дозирования КС при болезни Крона, отсутствуют. При сравнении с плацебо у 50—70% пациентов, получавших преднизон в дозе 0,5—0,75 мг/кг/сут, клиническая ремиссия была достигнута в течение 8—12 нед. При достижении ремиссии дозу КС постепенно уменьшают (на 5—10 мг/нед до достижения суточной дозы 20 мг, затем на 2,5—5 мг/нед до полной отмены).

Эффективность приема будесонида (9 мг/сут) при болезни Крона с поражением подвздошной и слепой кишки оказалась сравнимой с эффективностью преднизона и преднизолона (40 мг/сут),

но при этом значительно реже регистрировались побочные эффекты.

Более 50% пациентов, получавших КС в фазе обострения, становятся **стероидозависимыми** или **стероидорезистентными**. Большую часть из них составляют курильщики и пациенты с локализацией процесса в толстой кишке. Сочетание КС с аминосалицилатами не сопровождается повышением ответа на лечение. В то же время при добавлении к КС азатиоприна и 6-меркаптопурина эффективность лечения повышается, но ее оценку можно проводить только через 4 мес после начала терапии. В настоящее время режим оптимального дозирования и методы оценки эффективности лечения азатиоприном не изучен в клинических исследованиях, однако эмпирически подобрана доза 2,5 мг/кг/сут для перорального применения:

**С** Азатиоприн *внутрь* 2,5 мг/кг/сут

Внутривенное введение азатиоприна не имеет преимуществ перед его приемом внутрь.

Парентеральное введение метотрексата позволяет снизить дозу КС у стероидозависимых пациентов:

**С** Метотрексат *п/к или в/м* 25 мг/нед

## Тяжелая или фульминантная (молниеносная) форма

Сохранение симптомов заболевания на фоне приема КС или инфликсимаба, а также наличие лихорадки, частой рвоты, симптомов непроходимости кишечника, кахексии и абсцесса служат основанием для госпитализации больного. При наличии симптомов непроходимости кишечника или болей в животе требуется кон-

сультация хирурга. УЗИ и КТ позволяют подтвердить или исключить формирование **абсцесса**. При диагностике абсцесса производят **чрескожное** или **хирургическое дренирование**. После исключения абсцесса, а также в случае, если пациент получал пероральные КС, назначают КС (в пересчете на преднизолон):

**В** | Преднизолоновый эквивалент в/в 40–60 мг

При обезбоживании необходима инфузионная **терапия электролитными растворами**. В случае тяжелой анемии и кровотечения проводят переливание крови. При непроходимости кишечника и крайне тяжелом состоянии больного назначают парентеральное питание. Эффективность полного парентерального питания не доказана. Оно показано в случае невозможности энтерального питания. Симптомы стеноза вследствие фиброза часто исчезают на фоне парентерального питания и терапии КС, но вновь возникают при снижении дозы препаратов. При стенозировании, обусловленном воспалением, помимо КС показаны **антибиотики широкого спектра действия**.

При тяжелой и фульминантной форме болезни Крона показано внутривенное введение КС:

**С** | Преднизолоновый эквивалент в/в 40–60 мг/сут (постепенно уменьшая дозу на 5–10 мг/нед до достижения суточной дозы 20 мг, затем на 2,5–5 мг/нед до полной отмены)

Хотя исследования по режиму дозирования отсутствуют, наиболее часто КС применяют в дозе 40–60 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Внутрь или в/в, постепенно снижая дозу в зависимости от клинической картины:

Вместо внутривенных КС возможно применение **АКТГ**, но при этом повышается риск развития кровоизлияния в надпочечники. В отсутствие эффекта от внутривенного введения КС показано внутривенное введение циклоспорина. Данных, позволяющих рекомендовать широкое применение инфликсимаба при тяжелой форме болезни Крона, пока не получено:

**Д** | Инфликсимаб в/в медленно однократно 5 мг/кг

Отсутствие ответа на активную лекарственную терапию служит показанием к **хирургическому лечению**.

## Перианальное поражение

При остром гнойном воспалении с формированием перианальных или периректальных абсцессов требуется хирургическое вмешательство — дренирование абсцесса. В случае формирования негнойного хронического свища либо перианальной трещины назначают **антибактериальные препараты, иммунодепрессанты** или **инфликсимаб**.

Негнойные перианальные осложнения болезни Крона обычно купируются метронидазолом или сочетанным применением метронидазола и **ципрофлоксацина**:

**С** | Метронидазол внутрь 400 мг 2–3 р/сут, 2–3 мес **или**  
Метронидазол внутрь 400 мг 2–3 р/сут

+

| Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 р/сут, 2–3 мес

Считается, что для профилактики таких осложнений необходима длительная антибактериальная терапия, однако в

случае применения метронидазола следует проводить тщательное наблюдение за пациентом для исключения развития периферической полинейропатии. В большинстве случаев необходима длительная терапия **азатиоприном** или **6-меркаптопурином**.

В плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность трехкратной инфузии **инфликсимаба** 5 мг/кг на 0, 2-й и 6-й неделях, которая проявилась закрытием более 50% свищей у пациентов с отсутствием ответа на КС, антибиотиков и иммуномодуляторы:

**В** Инфликсимаб в/в 5 мг/кг, повторные инъекции через 2 и 6 нед

### Поддерживающая терапия

КС не должны использоваться в качестве поддерживающей терапии. После применения **КС** в острую фазу заболевания следует перейти на поддерживающую терапию **азатиоприном** или **6-меркаптопурином**. После хирургического вмешательства по поводу болезни Крона для профилактики рецидива применяют **аминосалицилаты**, **азатиоприн** или **меркаптопурин**.

В случае применения КС необходимо четко различать зависимость от КС и поддерживающую терапию КС. **Стероидозависимость** означает невозможность снижения дозы КС или возобновление симптомов при снижении до определенной дозы. Риск развития такой зависимости выше у молодых лиц, пациентов с поражением толстой кишки и курильщиков. Поддерживающая терапия — это лечение для профилактики рецидива. Без поддерживающей терапии после проведения терапии КС в острую фазу практически в 100% случаев развивается рецидив в течение 1 года.

**Сульфасалазин** и **месалазин** неэффективны для поддержания ремиссии после терапевтически купированного обострения. **Азатиоприн** и **меркаптопурин** позволяют снизить дозу КС и поддерживать ремиссию. Первый результат лечения можно оценить через 2—3 мес. В течение всего периода поддерживающей терапии цитостатиками следует не менее одного раза в 3 мес проводить клинический анализ крови для исключения отсроченной нейтропении. Панкреатит, как правило, через несколько недель после начала терапии наблюдается у 3—15% пациентов. Риск развития злокачественной опухоли на фоне такой терапии не повышен. Данных об эффективности поддерживающей терапии метотрексатом пока не получено. **Циклоспорин** для профилактики рецидива не показан.

После хирургического вмешательства по поводу болезни Крона прием **сульфасалазина** (более 3 г/сут) и **месалазина** (более 3 г/сут) снижает риск развития рецидива в течение первых 3 лет после операции.

Краткосрочное применение высоких доз **метронидазола** (20 мг/кг) также уменьшает вероятность развития рецидива в течение одного года.

### Хирургическое лечение

Для лечения осложнений и не контролируемой терапевтическими мероприятиями формы заболевания показаны:

- резекция измененного вследствие воспаления участка кишки;
- стриктуропластика;
- дренирование абсцесса.

Хирургическая резекция, исключая тотальную колэктомии с наложением илеостомы, редко приводит к излечению. Тем не менее хирургическое вмешательство

требуется приблизительно 2/3 пациентов для купирования тяжелого кровотечения, при перфорации кишки, непроходимости кишечника, абсцессах и фульминантной форме заболевания. Чаще всего показаниями к хирургическому вмешательству становятся рефрактерная форма заболевания или тяжелые побочные эффекты проводимой терапии (стероидозависимость). В случае неэффективности активной терапии в течение 7—10 дней при тяжелой форме заболевания требуется консультация опытного хирурга.

Крайне важно своевременное проведение вмешательства, так как обычно после резекции или стриктуропластики качество жизни больных быстро восстанавливается, а поддерживающая терапия позволяет предотвратить риск развития рецидива.

### Обструкция или стенозирование

При этих состояниях проводят парентеральное питание.

### Хроническое активное течение заболевания

Применяют **КС** всегда в сочетании с **цитостатиками**:

**В** Преднизолоновый эквивалент  
внутри или в/в 60 мг/сут, постепенно уменьшая дозу на 5—10 мг/нед до достижения суточной дозы 20 мг, затем на 2,5—5 мг/нед до полной отмены

+

Азатиоприн внутри 2,5 мг/кг/сут  
**или**  
Меркаптопурин внутри 1,5 мг/кг/сут **или**  
Метотрексат в/м 25 мг/нед с переходом на 15 мг/нед внутри

При стероидорезистентном течении дополнительно к КС и азатиоприну назначают инфликсимаб:

**В** Инфликсимаб в/в 5 мг/кг, повторная инъекция через 8 нед

### Ошибки и необоснованные назначения

Поддерживающая терапия КС (т.е. профилактика рецидива КС после достижения ремиссии) неэффективна и нецелесообразна.

### Оценка эффективности лечения

Исчезновение симптомов, нормализация эндоскопической картины и лабораторных показателей свидетельствуют об эффективности терапии.

Эффективность аминосалицилатов оценивают на 14—21-й день терапии, КС — на 7—21-й день, азатиоприна — через 2—3 мес.

### Прогноз

При адекватном лечении больные могут «сосуществовать» со своим заболеванием и вести полноценную жизнь. При развитии осложнений, тяжелой или фульминантной форме прогноз неблагоприятный.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вест, 2001.
2. Campieri M., Ferguson A., Doe W. et al. Oral budesonide is as effective as oral

- prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut. 1997; 41: 209—14.*
3. Hugot J.P., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C. et al. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature. 2001; 411: 603—6.*
4. Lichtenstein G.R. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology. 2000; 119: 1132—47.*
5. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut. 1994; 35: 360—2.*
6. Prantera C., Cottone M., Pallone F. et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology. 1999; 116: 521—6.*
7. Present D.H., Rutgeerts P., Targan S. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1398—405.*

## Неспецифический язвенный колит

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Метронидазол	831
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001

#### Глюкокортикоиды:

Будесонид	
Буденофальк	741
Преднизолон	895

#### Иммуносупрессоры:

Азатиоприн	
Меркаптопурин	
Циклоспорин	983

#### Препараты 5-АСК

Месалазин	818
Салофальк	922
Сульфасалазин	932
Сульфасалазин	931

**Неспецифический язвенный колит (НЯК)** — хроническое рецидивирующее заболевание, при котором воспаление имеет диффузный характер и локализуется поверхностно, только в пределах слизистой оболочки толстой кишки.

### Эпидемиология

НЯК регистрируется по всему миру, однако наиболее высокая заболеваемость отмечается в Северной Америке, Северной Европе и Австралии. Ежегодно регистрируется от 3 до 15 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность составляет 50—80 на 100 тыс. населения. По данным длительных эпидемиологических исследований, заболеваемость остается стабильной (в отличие от болезни Крона, заболеваемость которой за тот же период выросла в 6 раз). Реже язвенный колит встречается в странах Азии, Южной Америки и Японии.

Мужчины и женщины страдают НЯК одинаково часто, максимальная заболеваемость отмечается среди лиц в возрасте 20—40 и 60—70 лет.

### Этиология и патогенез

Этиология НЯК неизвестна. Предполагается наследственная предрасположенность, при которой вирусы, бактерии, особенности питания и иммунные реакции запускают воспалительный процесс.

### Классификация

Воспалительный процесс начинается в прямой кишке и распространяется, не прерываясь, на проксимальные отделы толстой кишки. Различают:

- тотальный колит;
- левосторонний колит;
- проктит.

**Таблица 34.2 Индекс клинической активности неспецифического язвенного колита по Truelove**

Показатель	I	II	III
Частота дефекации	Менее 4 в день	*	Более 6 в день
Выявление крови в кале при макроскопическом исследовании	Незначительно	*	Значительно
Лихорадка, °С а) вечером б) 2 из 4 дней	Нет Нет	*	Более 37,5 Более 37,8
Анемия	Не выражена	*	Уровень гемоглобина менее 75% от нормы
Тахикардия, уд/мин	Нет	*	Более 90
СОЭ, мм/ч	Менее 30	*	Более 50

\* Промежуточные значения

Приблизительно в 10% случаев всех тотальных колитов воспаление захватывает дистальный отдел подвздошной кишки.

### Клинические признаки и симптомы

Характерны следующие симптомы:

- диарея с примесью крови и слизи;
- боли в животе;
- тенезмы;
- субфебрильная температура тела.

Разработаны различные индексы клинической активности для оценки тяжести состояния больного, выбора адекватной терапии и оценки прогноза (индекс Truelove, индекс Rachmilewitz). Наиболее удобен в использовании индекс Truelove (табл. 34.2).

По характеру ремиссии и обострения различают:

- хроническое рецидивирующее течение (85%);
- хроническое непрерывное течение (10%);
- острое молниеносное течение (5%).

При хроническом рецидивирующем течении терапевтические мероприятия приводят к длительной ремиссии. Частота рецидивирования при этом зависит не от локализации и протяженности воспаления, а от характера поддерживающей терапии. Примерно в 10—15% случаев рецидив возникает на фоне бактериальной или вирусной инфекции, а также приема антибактериальных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

У больных с хроническим непрерывным течением, несмотря на активную медикаментозную терапию, не удается достигнуть клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии.

Острая фульминантная (молниеносная) форма представлена **токсическим мегаколоном** (у 1—6% пациентов), характеризующимся кровавой диареей, лихорадкой с клинической картиной сепсиса, анемией, обезвоживанием, гипопротеинемией, гипокалиемией и болезненностью при пальпации живота с высоким риском **перфорации толстой кишки**. Предполагается, что дилатация связана с повышением концентрации оксида азота, ингибитора сократительной активности гладкой мускулатуры.



Среди кишечных осложнений различают следующие:

- тяжелое кровотечение (3%), которое чаще наблюдается при левостороннем колите;
- стенозы (достаточно редкое осложнение, наблюдается в 6—12% случаев);
- перфорация.

Внекишечные симптомы выявляются у 20% больных.

- Кожа: **узловатая эритема и гангренозная пиодермия**, обусловленные циркулирующими иммунными комплексами, бактериальными антигенами и криопroteинами.
- Ротоглотка: приблизительно у 10% пациентов с активным колитом обнаруживаются **афты** на слизистой оболочке рта, исчезающие по мере снижения активности основного заболевания.
- Глаза: 5—8% пациентов страдают от воспалительных заболеваний глаз (**эписклерит, увеит, конъюнктивит, кератит, ретробульбарный неврит, хориоидит**). Часто они сочетаются с другими внекишечными симптомами (узловатая эритема, артрит).
- Воспалительные заболевания суставов: **артриты** (2—25%), **сacroилеит** (4—14%), **анкилозирующий спондилит** (2—8%) могут сочетаться с колитом или возникать до появления основной симптоматики.
- Костная система: **остеопороз, остеопения**, ишемический и асептический некроз относятся к осложнениям терапии КС.
- Васкулиты, гломерулонефриты и миозиты — редкие внекишечные симптомы.
- Бронхопульмональные симптомы: нарушения функции дыхательной системы в клинических исследова-

ниях были диагностированы приблизительно в 35% случаев НЯК. Причина неизвестна.

- Поджелудочная железа: в настоящее время остается предметом для дискуссии отношение острого панкреатита, антител к экзокринной ткани поджелудочной железы к истинным внекишечным симптомам НЯК.
- Печень и желчные протоки: в острую фазу НЯК незначительное повышение сывороточных трансаминаз наблюдается достаточно часто, однако на фоне снижения активности основного заболевания показатели приходят к норме. При сохранении повышения следует помнить о возможности развития **первичного склерозирующего холангита**.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз ставят на основании жалоб и данных анамнеза, а также результатов **эндоскопического обследования с морфологическим исследованием биоптатов**. На начальной стадии наблюдаются отек и контактная гиперчувствительность слизистой оболочки. Эта контактная гиперчувствительность приводит к тому, что малейшее механическое раздражение ведет к кровотечению (контактная кровоточивость). Степень кровоточивости колеблется от петехиальных до профузных кровотечений.

Позднее появляются единичные эрозии и язвы, сливающиеся между собой. Оставшиеся интактными участки слизистой оболочки между язвами выглядят как псевдополипы. В зависимости от степени активности и продолжительности воспалительного процесса язвенные повреждения могут захватывать также

глубокие слои кишечной стенки с вовлечением мышечной пластинки слизистой оболочки и нервных волокон.

После купирования активной фазы выявляются грубый и подчеркнутый рельеф складок, гладкая и бледная слизистая оболочка с множественными псевдополипами.

Воспалительная инфильтрация затрагивает преимущественно слизистую оболочку, реже подслизистую основу и протекает с формированием криптальных абсцессов и поверхностных язв и исчезновением бокаловидных клеток. Активный язвенный колит характеризуется отеком слизистой оболочки с гиперемией и кровотечениями в ее строму. Строение крипт нарушено.

Лабораторные методы (определение СОЭ, числа лейкоцитов, тромбоцитов, выявление гипохромной анемии, гипопроteinемии и гипокалиемии) позволяют уточнить тяжесть состояния и эффективность проводимой терапии.

В случае токсического мегаколона при **рентгенологическом обследовании** видна дилатация петель толстой кишки более 7 см, преимущественно поперечного и нисходящего отделов. **Колоноскопия** в этом случае **противопоказана**. **Гистологически** выявляется трансмуральное воспаление с поверхностными и глубокими язвами, в воспалительный процесс вовлекаются сосуды и нервные сплетения.

### Дифференциальный диагноз

НЯК в первую очередь следует дифференцировать от болезни Крона с поражением толстой кишки. Кроме того, необходимо всегда исключать инфекционную и паразитарную причину диареи (*Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Clostridium difficile*, *Entamoeba his-*

*tolytica*, возбудители инфекций, передаваемых половым путем). Нередко именно инфекции служат причиной обострения, так как поврежденная слизистая оболочка легко контаминирована патогенными микроорганизмами.

### Общие принципы лечения

Этиотропной терапии НЯК не существует. Проводят симптоматическое лечение, которое направлено на подавление воспалительного процесса. Выбор препарата зависит от активности заболевания, наличия осложнений, локализации и распространенности процесса.

Так, при легком обострении применяют **аминосалицилаты**, пероральные **КС**, в более тяжелых случаях — внутривенное введение КС. При неэффективности терапии КС возможно использование **циклоsporина**. Последним этапом лечения остается **тотальная колэктомия**.

При обострении НЯК наиболее широко продолжают использовать **аминосалицилаты** и **КС**. Их эффективность была доказана в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном из мета-анализов было показано, что при дистальной форме НЯК эффективно местное применение аминосалицилатов по сравнению с плацебо. Однако зависимости эффекта от дозы ЛС не выявлено, т.е. аминосалицилаты в дозе 0,5—1,5 г в виде суппозиторий или 1—4 г в виде клизм одинаково эффективны. Результаты другого мета-анализа подтвердили, что КС эффективнее плацебо, однако при сравнении местного применения КС и аминосалицилатов последние оказались эффективнее. При тотальном поражении толстой кишки аминосалицилаты в дозе выше 3 г/сут также были эффективнее плацебо. При сравнении с сульфалазином существенных отличий в эф-

фективности не было, но применение аminosалицилатов позволило избежать значительного числа побочных эффектов, связанных с приемом сульфасалазина.

Пациентам с тяжелыми формами НЯК целесообразно назначать внутривенное введение КС в дозе 240—360 мг/сут в пересчете на преднизолон с постепенным снижением дозы после достижения клинического эффекта. В отсутствие эффекта от введения больших доз преднизолона в течение 7—14 дней возможно внутривенное введение циклоспорина в дозе 4 мг/кг с переходом через 3—7 дней на пероральный прием из расчета 5 мг/кг/сут. Несмотря на то что в тяжелых случаях назначают антибактериальную терапию и парентеральное питание, эффективность этих вмешательств не доказана в клинических исследованиях.

Поддерживающая терапия определяется выбором ЛС для лечения острого процесса. Так, для поддержания ремиссии после использования местных и системных форм аminosалицилатов переходят на поддерживающую дозу в той же форме введения. Доказано, что риск развития рецидива снижается при постоянном приеме поддерживающей дозы аminosалицилатов, причем при дистальном колите более эффективно местное введение ЛС. При тотальном колите приблизительно одинаково эффективны аminosалицилаты и сульфасалазин, однако применение последнего ограничивается побочными эффектами. После терапии КС возможно использование аminosалицилатов в поддерживающей дозе (0,75—2 г/сут), а также переход на **цитостатики**: азатиоприн из расчета 2 мг/кг или 6-меркаптопурин. После циклоспорина применяют только цитостатики. По данным одного из исследований, использование цитостатиков в поддерживающей дозе позволяет избежать колэктомии

в 66% случаев, в то время как сочетанное применение с аminosалицилатами — всего в 40%.

## Хирургическое лечение

К сожалению, в случаях тяжелого, резистентного к терапии тотального НЯК, а также при развитии осложнений может потребоваться хирургическое вмешательство.

### Абсолютные показания:

- перфорация;
- непроходимость кишечника;
- токсический мегаколон;
- абсцесс;
- кровотечение;
- тяжелая дисплазия или рак толстой кишки.

### Относительные показания:

- неэффективность консервативной терапии при выраженной активности заболевания;
- задержка развития у детей и подростков;
- свищи;
- легкая дисплазия эпителия.

Необходимость хирургического лечения возникает приблизительно у 20% пациентов. Это значительно ниже, чем при болезни Крона, при которой вероятность хирургического вмешательства в течение 20 лет заболевания достигает 90%.

## РФТ обострения заболевания легкой и средней степени тяжести

**А** Месалазин внутрь 4 г/сут, снижая дозу при достижении ремиссии, приблизительно на 1 г/нед  
**или**

Преднизолон внутрь 60 мг/сут, снижая дозу в зависимости от клинической картины на 5—10 мг/нед

### РФТ тяжелого обострения НЯК

**A** Преднизолон в/в или внутрь 100 мг/сут, снижая дозу в зависимости от клинической картины на 5—10 мг/нед

±

**B** Циклоспорин в/в 4 мг/кг/сут 1—2 нед, затем внутрь 5 мг/кг 6 мес **или** Азатиоприн внутрь 2,5 мг/кг/сут

При частичной непроходимости или токсическом мегаколоне назначают парентеральное питание.

При лихорадке, клинических симптомах сепсиса показана антибактериальная терапия:

**B** Ципрофлоксацин в/в 500 мг каждые 8 ч **или** Имипенем в/в 500 мг каждые 8 ч

### РФТ хронического активного течения НЯК

**A** Преднизолон в/в или внутрь 60 мг/сут, подбирая дозу в зависимости от активности заболевания

±

**B** Азатиоприн в/в 2—2,5 мг/кг/сут **или** Меркаптопурин в/в 1 мг/кг/сут

### Для профилактики рецидива НЯК

**A** Месалазин внутрь 1,5—3 г/сут **или** Олсалазин внутрь 2 г/сут **или** Сульфасалазин внутрь 2 г/сут

### Оценка эффективности лечения

Исчезновение симптомов, нормализация эндоскопической картины и лабораторных показателей свидетельствует об эффективности терапии.

Эффективность аминосалицилатов оценивают на 14—21-й день терапии, КС — на 7—21-й день, азатиоприна — через 2—3 мес.

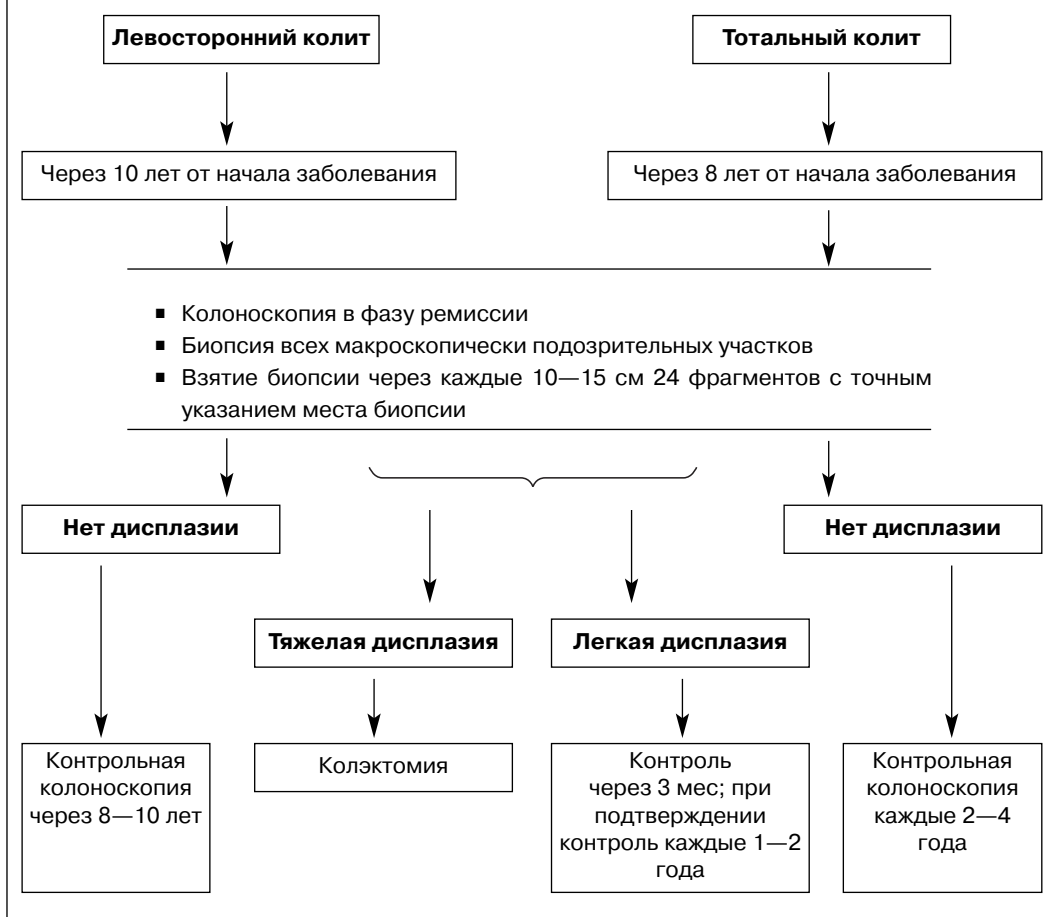
### Ошибки и необоснованные назначения

Монотерапия месалазином или сульфасалазином при высокой активности заболевания нецелесообразна, эти ЛС необходимо комбинировать с КС.

### Прогноз

Прогноз определяется не только тяжестью заболевания, развитием осложнений, при которых требуются хирургические вмешательства, но и высоким риском развития **рака толстой кишки**. По данным недавно проведенных исследований, частота развития рака толстой кишки на фоне НЯК колеблется от 3 до 10%. Таким образом, суммарный риск развития рака толстой кишки при длительности заболевания 30 лет составляет 10—16%. У пациентов с НЯК рак развивается приблизительно на 20 лет раньше, чем в среднем в популяции. Риск развития рака зависит от следующих факторов:

- длительность заболевания (более 8 лет при тотальном колите, 10—15 лет при левостороннем колите);
- распространенность процесса и тяжесть заболевания (тотальный колит);
- возраст первого обострения (моложе 30 лет);

**АЛГОРИТМ профилактики рака толстой кишки при неспецифическом язвенном колите**

- сочетание с первичным склерозирующим холангитом.

Предполагается, что раннее развитие рака толстой кишки связано как с собственно заболеванием, так и проводимым лечением по поводу НЯК. Ключевую роль играет усиление пролиферации эпителия, предрасполагающее к возникновению спонтанных генетических изменений. Вклад длительной терапии цитостатиками в этиологию рака пока окончательно не решен.

Рак при язвенном колите может развиваться в любом участке толстой киш-

ки, причем почти 2/3 опухолей диагностируются в левых отделах и прямой кишке.

Макроскопически возможна как полипозная, так и плоская или диффузная форма роста опухоли. Гистологически преобладают аденокарциномы. Прогноз лечения соответствует таковому при обычном раке толстой кишки.

Для ранней диагностики рака толстой кишки при НЯК разработана программа эндоскопического наблюдения, позволяющая выявить **дисплазию** и рак на ранней стадии (см. алгоритм.).

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Панопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Весту, 2001.
2. Campieri M., Gionchetti P., Belluzzi A. et al. Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32: 67S–70S.
3. Cohen R.D., Woseth D.M., Thisted R.A., Hanauer S.B. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1263–76.
4. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A. et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41: 93–7.
5. Hanauer S.B. Dose-ranging study of mesalazine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis.* 1998; 4: 79–83.
6. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 1997; 40: 775–81.
7. Oshitani N., Kitano A., Matsumoto T., Kobayashi K. Corticosteroids for the management of ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl. 8: 118–20.
8. Stack W. A., Long R.G., Hawkwy C.J. Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporin for severe acute ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 973–8.



## Фармакокинетика и клиническая эффективность препаратов месалазина (5-аминосалициловой кислоты)\*

К адекватной фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) сегодня предъявляются очень высокие требования. Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 10 лет, показали, что основу лекарственной терапии ВЗК на сегодняшний день должны составлять препараты **месалазина** (в качестве **препаратов выбора для стандартной терапии** язвенного колита и болезни Крона). Ведущей лекарственной формой при этом являются таблетки месалазина.

При назначении фармакотерапии следует иметь в виду, что существуют четкие различия в отношении выделения

месалазина и фармакокинетических свойств между различными препаратами месалазина в таблетках, покрытых оболочкой, в зависимости от вида покрытия. К сожалению, эти фармакокинетические особенности часто не учитываются практическими врачами, что существенно отражается на эффективности терапии у больных ВЗК.

Месалазин легко всасывается в тонкой кишке и уже в слизистой оболочке начинает превращаться в неактивную N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту (N-ацетил-5-АСК). Поэтому к оболочке таблеток, содержащих месалазин, предъявляются определенные требования. Поскольку наиболее важными местами приложения препарата являются **терми-**

\* Автор ст. С.И. Ситкин

**нальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка**, то именно в этих отделах кишечника оболочка должна обеспечивать максимальное высвобождение месалазина.

На сегодняшний день имеются три основных вида таблеток месалазина, каждому из которых соответствуют зарегистрированные в нашей стране патентованные лекарственные средства:

- с покрытием из эудрагита L (салофальк): освобождение месалазина наступает при  $\text{pH} > 6$  и происходит постепенно во время пассажа по кишечнику, при этом 25—30% высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, а 70—75% — в толстой кишке;
- микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (пентаса): освобождение месалазина происходит уже при  $\text{pH} = 1$ , при этом 20% препарата высвобождается еще до поступления в терминальный отдел подвздошной кишки, 25—30% — в терминальном отделе подвздошной кишки, 25—30% — в толстой кишке, и до 25—30% активного вещества может оставаться в микросферах (!);
- таблетки с акриловой кишечнорастворимой оболочкой (месакол): высвобождение месалазина происходит при  $\text{pH} > 6$ , при этом в первые 15 мин высвобождается 90–96% (!) препарата, в течение 60 мин — 94—100% (при требуемых критериях: 15 мин:  $< 5\%$ , 60 мин:  $> 80\%$ ).

Давая сравнительную характеристику различным видам таблеток месалазина, следует отметить, что таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (например пентаса), начинают высвобождать месалазин из микросфер путем диффузии уже в желудке при значениях  $\text{pH}$ , равных 1. К моменту поступления препарата в терминальный

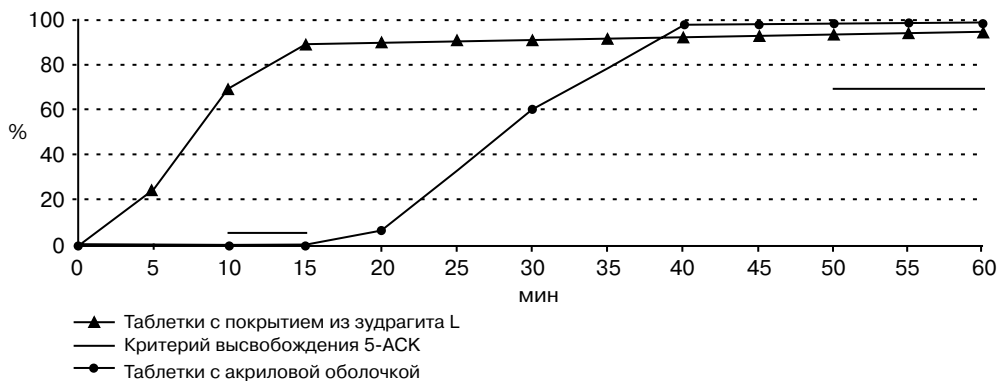
отдел подвздошной кишки из таблеток пентасы освобождается уже до 20% принятой дозы месалазина [Layer и соавт., 1995]. Кроме того, исследования Lauersen и соавт. (1990) свидетельствуют о том, что общий уровень суточного выделения 5-АСК и N-ацетил-5-АСК (с мочой и калом) при приеме пентасы составляет только 74% (при 98%-м уровне выделения при приеме таблеток салофалька). По всей видимости, около 25—30% 5-АСК остается в микросферах и в конечном итоге не освобождается. Приведенные факты, по нашему мнению, позволяют сделать вывод о меньшей эффективности препаратов месалазина с покрытием из этилцеллюлозы при язвенном колите и болезни Крона (у пациентов с илеоколитом или поражением толстой кишки), по крайней мере по двум причинам. Во-первых, в результате "потери" части препарата за счет высвобождения 5-АСК уже в двенадцатиперстной и тощей кишках (с последующим всасыванием и ацетилированием). Во-вторых, вследствие неполного освобождения 5-АСК из микросфер. Назначение таких препаратов может потребовать существенно больших дозировок для достижения эквивалентного клинического ответа и, соответственно, повысит стоимость лечения. В подтверждение сказанного Tromm и соавт. (1999), на основании детального обзора клинических исследований с анализом фармакокинетических свойств месалазин-содержащих препаратов, показали, что препараты 5-АСК с оболочкой из этилцеллюлозы были эффективны только при болезни Крона тонкой кишки, и считают, что они не должны использоваться у пациентов с илеоколитом или поражением толстой кишки.

В свою очередь сравнительное исследование высвобождения 5-АСК *in vitro* из таблеток месалазина с покрытием из эудрагита L (салофальк 500 мг) и таблеток с акриловым покрытием (месакол

400 мг), зарегистрированных в России и других странах СНГ, показало, что таблетки с акриловым покрытием не соответствуют всем критериям и требованиям, предъявляемым к таблеткам месалазина [Tauschel, 2001]. Согласно этим критериям высвобождение месалазина из таблеток в течение первых 15 мин должно составлять не более 5%, а в последующие 60 мин должно высвобождаться более 80% препарата. Таблетки же месалазина с акриловым покрытием (месакол) оказались не резистентными к желудочному соку и почти полностью растворялись и высвобождали 5-АСК в искусственном кишечном содержимом при pH=6,8 уже в течение 15 мин, из чего можно заключить, что высвобождение 5-АСК из них происходит, по всей видимости, уже в желудке или, по крайней мере, в двенадцатиперстной кишке. Это означает, что 5-АСК будет метаболизироваться в неэффективную N-ацетил-5-АСК в слизистой оболочке кишечника уже в верхней части тонкой кишки и, кроме того, быстро абсорбироваться в проксимальных отделах кишки, обуславливая высокий уровень 5-АСК в плазме крови. Как следствие, только низкие концентрации 5-АСК достигнут

воспаленных участков кишечника, то есть дистального отдела подвздошной кишки и ободочной кишки (при болезни Крона) и ободочной кишки (при язвенном колите). Для достижения клинического эффекта при применении таблеток месакولا дозы препарата, несомненно, должны быть увеличены. Таким образом, экономия, полученная от покупки таблеток с акриловым покрытием, будет потеряна из-за необходимости использования более высоких доз препарата. При этом сомнительным является сам факт получения клинического эффекта вообще. Кроме того, поскольку высокий уровень 5-АСК в плазме крови может обусловить развитие побочных эффектов из-за токсичности препарата, пациент при такой терапии подвергается повышенному риску.

График (см. рисунок) наглядно показывает, что в отличие от таблеток с акриловым покрытием высвобождения 5-АСК из таблеток салофалька в первые 15 минут (при исследовании *in vitro*) практически не происходит. *In vivo* же это соответствует 2—3-х-часовой задержке, позволяющей таблеткам салофалька достичь подвздошной кишки. Там или, точнее, в дистальном отделе



**Рисунок. Спектр высвобождения (месалазина) 5-АСК из таблеток с покрытием из эудрагита L (салофальк) и из таблеток с акриловой кишечнорастворимой оболочкой (месакол) [Tauschel, 2001]**



подвздошной кишки и в ободочной кишке, то есть в тех участках кишечника, где локализуется воспалительный процесс при ВЗК, и происходит высвобождение 5-АСК из таблеток салофалька.

Таким образом, с точки зрения фармакокинетики наиболее эффективной лекарственной формой месалазина являются таблетки с покрытием из эудрагита L

(салофальк), обеспечивающие максимальную эффективность препарата как при поражении тонкой, так и на протяжении толстой кишки. Таблетки с оболочкой из этилцеллюлозы следует применять только при болезни Крона тонкой кишки, а эффективность таблеток с акриловым покрытием вообще ставится под сомнение.

# Глава 35. Синдром раздраженного кишечника

## Указатель описаний ЛС

<b>ЛС, угнетающие перистальтику кишечника:</b>	
Лоперамид	806
<b>Миотропные спазмолитики</b>	
<b>Блокаторы кальциевых каналов:</b>	
Отилония бромид	872
Пинаверия бромид	889
<b>Блокаторы натриевых каналов:</b>	
Мебеверин	816
Дюспаталин	770
<b>М-холиноблокаторы:</b>	
Гиосцина бутилбромид	757
<b>Слабительные ЛС:</b>	
Plantaginis ovatae semen	
Мукофальк	842
Лактулоза	
Макроголь	
<b>Средства, повышающие тонус и моторику ЖКТ:</b>	
Тегасерод	
<b>Психотропные ЛС:</b>	
Доксепин	
Флувоксамин	

Одним из достижений современной гастроэнтерологии является концепция функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, к которым следует отнести и синдром раздраженного кишечника. Предполагается, что синдромом раздраженного кишечника страдают до 20% населения развитых стран. В главе обсуждается понятие синдрома раздраженного кишечника, различные его варианты и диагностика этого состояния. Большое внимание уделено ведению пациентов, как с учетом общих мероприятий, так и фармакотерапии. Приведены принципы назначения ЛС с различным механизмом действия в зависимости от варианта заболевания.

Согласно последнему уточненному определению, принятому в ходе состоявшегося в 1999 г. в Риме Согласительного совещания по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта, и изложенному в Римских критериях-II, о синдроме раздраженного кишечника (СРК) как функциональном заболевании правомерно говорить в тех случаях, когда у больного на протяжении последнего года по меньшей мере в течение 12 нед отмечаются боли или дискомфорт в животе, проходящие после дефекации и сопровождающиеся изменением частоты или консистенции стула.

## Эпидемиология

Распространенность СРК среди населения развитых стран Европы составляет в среднем 15—20%. СРК выявляется у 28% всех пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, и у 12% всех пациентов, обращающихся к врачам общей практики (в США число таких обращений достигает ежегодно 2,4—3,5 млн).

Однако указанные данные, полученные в основном по результатам обращаемости, не отражают истинной распространенности этого заболевания, поскольку к врачу обращается лишь каждый тре-

тий пациент с СРК. Остальные пациенты, учитывая «деликатный» характер жалоб, предпочитают лечиться самостоятельно. Тем не менее ежегодные расходы на обследование и лечение пациентов с СРК в США составляют 25 млрд долларов. Общее число дней нетрудоспособности вследствие СРК сопоставимо с таковым вследствие острых респираторных заболеваний.

У женщин СРК встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Правда, эти различия могут быть связаны в определенной мере с большей обращаемостью женщин за медицинской помощью по сравнению с мужчинами. Наибольшая распространенность заболевания отмечается среди лиц в возрасте 30—40 лет. Первое появление симптомов СРК в пожилом возрасте считается маловероятным, поэтому диагноз СРК в подобных случаях сомнителен.

---

### Этиология и патогенез

---

Этиология и патогенез СРК еще до конца не изучены. Тот факт, что симптомы СРК у однояйцовых близнецов встречаются чаще, чем у двуяйцовых, может свидетельствовать об определенной роли **наследственной предрасположенности** к развитию заболевания.

Большое внимание уделяется возможной роли **психоэмоционального стресса** в возникновении СРК. Показано, в частности, что пациенты с функциональными расстройствами кишечника в период, предшествующий появлению клинических симптомов, примерно в 32—44% случаев подвергались физическому насилию или сексуальным домогательствам. В анамнезе у таких пациентов часто отмечаются так называемые жизненные стрессовые ситуации (например, потеря близкого человека, развод и др.). Резуль-

таты специальных психологических исследований не подтверждают наличие какого-либо особого личностного профиля, присущего пациентам с СРК, однако свидетельствуют, что у таких пациентов чаще отмечаются проявления депрессии и панические приступы.

В ряду патогенетических факторов СРК важное место отводится различным **нарушениям двигательной функции кишечника**. У пациентов с СРК обнаруживаются нарушения базальной двигательной функции кишечника, ее расстройства после приема пищи и в ответ на действие эмоционального стресса, нарушения миоэлектрической активности мышечных волокон толстой кишки. Правда, эти изменения не являются специфичными для СРК и наблюдаются также при органических заболеваниях кишечника. Тем не менее повышение сократительной активности мышечного слоя стенки кишечника считается в настоящее время основной причиной возникновения болей в животе у пациентов с СРК.

Результаты исследований, проведенных в последние годы с помощью введения в прямую кишку специального баллона и последующего растяжения ее стенок (баллонный дилатационный тест), свидетельствуют, что при СРК снижен порог болевой чувствительности прямой кишки (**висцеральная гипералгезия**). Висцеральная гипералгезия у пациентов с СРК может проявляться снижением порога восприятия боли, а также более интенсивным ощущением боли при нормальном пороге ее восприятия.

Условием формирования повышенной висцеральной чувствительности часто является наличие так называемых сенситилизирующих факторов (например, перенесенная кишечная инфекция, психоэмоциональный стресс, физическая травма и др.). Эти факторы, вызывая

изменения двигательной функции кишечника, способствуют активации спинальных нейронов и приводят в дальнейшем к развитию феномена повышенной спинальной возбудимости, когда обычные по силе раздражители (например, растяжение кишечника небольшим количеством газа) вызывают усиленную реакцию, проявляющуюся болью. При этом у пациентов с СРК может быть нарушен процесс нисходящего (т.е. обусловленного влиянием коры большого мозга) подавления восприятия боли. Болевые ощущения могут вторично приводить к возникновению других изменений функции кишечника (например, метеоризма). Это явление носит название **аллодинии**.

### Клинические признаки и симптомы

Для СРК характерны следующие клинические симптомы:

- Стул реже 3 раз в неделю.
- Стул чаще 3 раз в сутки.
- Твердая консистенция кала (в том числе “овечий” кал).
- Жидкий или кашицеобразный кал.
- Напряжение при акте дефекации.
- Императивные позывы на дефекацию.
- Ощущение неполного опорожнения кишечника.
- Выделение слизи при дефекации.
- Ощущение вздутия и переполнения в животе.

Для **СРК с преобладанием диареи** характерно сочетание признаков 2, 4, 6 в отсутствие признаков 1, 3, 5. В свою очередь, для **СРК с преобладанием запоров** характерно сочетание признаков 1, 3, 5 в отсутствие признаков 2, 4, 6.

Клинические проявления СРК часто характеризуются определенными осо-

бенностями, позволяющими нередко уже на этапе сбора жалоб предположить, что у пациента имеется данное заболевание. Так, боли при СРК локализуются обычно в подвздошных (преимущественно в левой) областях. Они могут быть ноющими, тупыми, жгучими или схваткообразными, как правило, не иррадиируют, усиливаются после приема пищи и уменьшаются после акта дефекации или отхождения газов. Важно подчеркнуть, что боли не возникают в ночное время и не прерывают, таким образом, сон больного. У женщин боли усиливаются во время менструации, что, возможно, связано с изменением уровня простагландинов  $E_2$  и  $F_2$  в первую фазу менструального цикла.

Если в клинической картине СРК преобладают запоры, то они отмечаются либо постоянно, либо возникают периодически, продолжаясь от нескольких дней до нескольких недель и прерываясь короткими эпизодами диареи. Из-за возникающих спастических нарушений двигательной функции сигмовидной и прямой кишки стул принимает вид ленты или карандаша. Нарушение двигательной функции толстой кишки обуславливает появление стула в виде «овечьего» кала или орешков. С целью нормализации функции кишечника больные часто прибегают к приему слабительных ЛС или применению очистительных клизм.

Диарейный синдром у пациентов с СРК характеризуется следующими особенностями. Диарея отсутствует в ночное время и возникает обычно утром после завтрака. Позывы на дефекацию носят часто императивный характер, что объясняется не только усилением двигательной функции кишечника, но и повышенным газообразованием. Столь выраженные клинические проявления получили в литературе название “синдром утренней бури”. Частота стула не превышает, как правило, 2—4 раз в день. По-

зывы на дефекацию возникают с небольшими интервалами в течение короткого времени. При этом при первом акте дефекации стул нередко бывает оформленным, при последующих актах — кашицеобразным или жидким. Общая масса выделенного кала в течение суток не превышает 200 г.

Тщательный расспрос пациента позволяет выявить у него большое число **внекишечных симптомов** вегетативной природы. К ним относятся нередкие головные боли (по типу мигрени), ощущение кома при глотании, неудовлетворенность вдохом (периодически появляющееся желание вдохнуть полной грудью), невозможность спать на левом боку из-за появляющихся неприятных ощущений в области сердца, вазоспастические реакции (зябкость пальцев рук). Отмечено частое сочетание симптомов СРК с клиническими проявлениями неязвенной диспепсии (в 25% случаев), синдромом раздраженного мочевого пузыря (в 30% случаев), сексуальными нарушениями. Обращает на себя внимание, что вопреки большому числу разнообразных жалоб пациенты обычно сохраняют цветущий вид, и признаков прогрессирования заболевания (несмотря на его длительное течение) в большинстве случаев выявить не удается.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клиническая картина СРК, характеризующаяся описанными выше особенностями, недостаточно специфична, в связи с чем **требуется исключение различных органических заболеваний**. В ходе обследования пациентов рекомендуется, прежде всего, обращать внимание на наличие у них симптомов тревоги, при об-

наружении которых, как правило, **диагноз СРК исключается**. К таким симптомам относятся.

- Появление первых симптомов СРК в пожилом возрасте.
- Лихорадка.
- Примесь свежей крови в кале (гематехезия).
- Возникновение кишечных расстройств в ночное время.
- Немотивированное похудение.
- Прогрессирующее течение заболевания.
- Анемия.
- Лейкоцитоз.
- Увеличение СОЭ.
- Стеаторея и полифекалия.

Для уточнения диагноза СРК в обязательном порядке выполняют **клинические и биохимические исследования крови, анализ кала для выявления скрытой крови, сигмо- или колоноскопию** (при необходимости с биопсией), позволяющую обнаружить полипы и опухоли, а также различные варианты воспалительных заболеваний кишечника. Данные **ультразвукового исследования** (по показаниям выполняют компьютерную томографию) позволяют исключить желчнокаменную болезнь, наличие кист и кальцинатов в поджелудочной железе, объемных образований в органах брюшной полости (например, малом тазу) и забрюшинного пространства, способных обусловить симптомы кишечных расстройств. Определение суточной потери жира с калом позволяет диагностировать внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы. Для выявления скрытой лактазной недостаточности назначают на 2—3 нед диету с исключением лактозы или же прибегают к **тесту с нагрузкой лактозой**. По показаниям проводят **рентгенологическое ис-**

**следование** кишечника (ирригоскопию или исследование пассажа бария по тонкой кишке), **гастродуоденоскопию** (с глубокой биопсией при подозрении на целиакию или болезнь Уиппла), электромиографию или определение давления в просвете прямой кишки, исследование кала для выявления бактерий кишечной группы (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* и т.д.) и паразитов (*Lambliа intestinalis*). Целесообразны консультации пациентов гинекологом и психотерапевтом.

### Дифференциальный диагноз

СРК дифференцируют прежде всего от хронических воспалительных заболеваний (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), инфекционных и паразитарных поражений кишечника (например, лямблиоз), а также от синдрома избыточного роста бактерий, опухоли кишечника, дивертикулеза кишечника с явлениями дивертикулита, ишемического колита, хронического панкреатита, скрытого злоупотребления слабительными ЛС (наблюдается иногда у женщин, желающих похудеть), эндокринными заболеваниями (гипер- и гипотиреоз), карциноидным синдромом, иммунодефицитными состояниями и др.

### Общие принципы лечения

Лечение пациентов с СРК предполагает проведение общих мероприятий, назначение ЛС, а также (при необходимости) применение различных методов психотерапии.

**Общие мероприятия** включают **обучение пациентов**, т.е. объяснение им причин и механизмов имеющихся у них

кишечных расстройств и роли нарушений двигательной функции кишечника в их возникновении. Поскольку пациенты с СРК часто испытывают опасения, связанные с возможным наличием у них тяжелого органического поражения кишечника (прежде всего онкологического заболевания), большое значение имеет так называемое **снятие напряжения**, которое достигается с помощью демонстрации пациенту результатов исследований, свидетельствующих об отсутствии тяжелой органической патологии. Полезной может оказаться также рекомендация **ведения дневника**, в котором пациенты фиксируют изменения своего самочувствия. С одной стороны, это делает отношение пациентов к своему заболеванию более ответственным, а, с другой стороны, позволяет выявить возможную причинную связь возникновения кишечных расстройств с теми или иными факторами (погрешности в диете, стрессовые ситуации и др.).

**Рекомендации по питанию** дают пациентам с СРК с учетом преобладания у них в клинической картине тех или иных расстройств двигательной функции кишечника. Так, при склонности к диарее ограничивают содержание грубых пищевых волокон в рационе, исключают употребление фруктозы, сорбитола, кофе, алкоголя и газированных напитков. При наличии метеоризма рекомендуют избегать приема продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике (например, молока, капусты и др.). При склонности к запорам принято назначать диету с высоким содержанием пищевых волокон, хотя данные об их эффективности при СРК остаются противоречивыми. Кроме того, 15—25% пациентов с СРК отмечают, что при включении в рацион продуктов с высоким содержанием пищевых волокон (в частности, отрубей)

усиливаются болевые ощущения и метеоризм.

**Лекарственную терапию** назначают с учетом преобладания тех или иных клинических симптомов СРК.

Для купирования болевого синдрома в настоящее время наиболее эффективными признаны ЛС, обладающие **спазмолитической активностью**. Традиционно с этой целью применялись антихолинэргические средства (в частности, гиосцина бутилбромид).

**А** | Гиосцина бутилбромид внутрь 10–20 мг 3–4 р/сут при болях в животе

В дальнейшем были синтезированы новые ЛС этой группы, обладающие большей селективностью действия (циметропия бромид, дицикламин). Однако и эти ЛС часто приводят к появлению сухости во рту и сонливости. В настоящее время изучается возможность применения антихолинэргических ЛС последнего поколения, не дающих системных побочных эффектов (замифенацин, дарифенацин).

Основное место в лечении болевого синдрома у пациентов с СРК занимают спазмолитические ЛС, селективно действующие на двигательную функцию кишечника. Одним из них является **мебеверин**.

**А** | Мебеверин внутрь 200 мг 2 р/сут или 135 мг 3 р/сут (за 20 мин до еды) до достижения клинического эффекта с последующим постепенным уменьшением дозы в течение нескольких недель

Он оказывает спазмолитическое действие за счет уменьшения проницаемости гладких мышечных клеток кишечника для  $\text{Na}^+$ . В результате предотвра-

щается поступление в клетки  $\text{Ca}^{2+}$ , становится невозможным фосфорилирование миозина и как следствие этого не происходит сокращения мышечных клеток. Мебеверин дает спазмолитический эффект, не вызывая блокады мускариновых рецепторов, что позволяет избежать побочных эффектов, возникающих при применении антихолинэргических ЛС.

**Пинаверия** бромид оказывает спазмолитическое действие за счет блокады поступления  $\text{Ca}^{2+}$  через кальциевые каналы в гладкие мышечные клетки кишечника. Он также не дает антихолинэргических эффектов и не влияет на сердечно-сосудистую систему.

**А** | Пинаверия бромид внутрь 50 мг 3–4 р/сут (во время еды; в исключительных случаях доза может быть увеличена до 50 мг 6 р/сут)

**Отилония** бромид оказывает спазмолитическое действие в результате нарушения процесса мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из интра- и экстрацеллюлярного пространства гладких мышечных клеток кишечника, не влияя на рецепторы клеточной мембраны. Отилония бромид также не оказывает антихолинэргического действия.

**А** | Отилония бромид 20–40 мг 2–3 р/сут (перед едой)

ЛС выбора при **СРК с преобладанием диареи** является лоперамид. Он связывается с опиатными рецепторами стенки кишечника. В результате происходит ингибирование высвобождения ацетилхолина и простагландинов, что приводит к снижению пропульсивной двигательной активности кишечника и увеличению времени пассажа его содержимого. Кроме того, лоперамид повышает тонус аналь-

ного сфинктера, снижая частоту и выраженность позывов на дефекацию. Действие ЛС наступает быстро и продолжается 4—6 ч. Важно, что лоперамид, в отличие от других опиатов, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает центральных побочных эффектов.

**А** | *Лоперамид внутрь (доза подбирается индивидуально и составляет в среднем т.е. 4 мг/сут, или 2 капсулы)*

Перспективным в лечении пациентов с диарейным вариантом СРК является комбинированное ЛС, в состав которого помимо лоперамида (в дозе 2 мг) входит симетикон (в дозе 125 мг), эффективно адсорбирующий газы в кишечнике. Проведенные исследования показали, что это комбинированное ЛС эффективнее устраняет диарею и дискомфорт в животе по сравнению с обычной формой лоперамида.

Еще недавно определенные надежды в лечении пациентов с диарейным вариантом СРК возлагались на алосетрон, представляющий собой селективный антагонист 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и оказавшимся эффективным у женщин, в тех случаях, когда в клинической картине СРК преобладали боли и диарея. Однако позднее были описаны случаи ишемического колита, развивавшиеся на фоне лечения алосетроном. В связи с этим возможность широкого клинического применения данного ЛС становится не столь очевидной.

При **СРК с преобладанием запоров** можно использовать ЛС растительного происхождения, получаемый из семян подорожника **Plantago ovata**.

**А** | *Plantaginis ovatae semen внутрь 5 г 2—4 р/сут (перед приемом порошок размешать в стакане воды)*

Удерживая воду в кишечнике, это ЛС увеличивает объем кишечного содержимого, в результате чего достигается послабляющий эффект. С симптоматической целью могут применяться слабительные ЛС: **лактолоза**, **макроголь** и др.

**А** | *Лактулоза внутрь 20—60 мл/сут (доза подбирается индивидуально) или Макроголь внутрь 10—20 г/сут (предпочтительно на один прием утром)*

В последние годы при СРК с преобладанием запоров стали с успехом применять селективный агонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов **тегасерод**.

**А** | *Тегасерод внутрь 2—6 мг 2 р/сут*

Отдельное место в лечении пациентов с СРК занимают **психофармакологические ЛС и психотерапевтические методы**. Из психотропных ЛС применяются трициклические антидепрессанты или ингибиторы обратного захвата серотонина, которые уменьшают выраженность внекишечных жалоб при СРК (в том числе проявления депрессии), потенцируя эффект симптоматических ЛС (спазмолитиков, антидиарейных средств и т.д.).

**А** | *Доксепин внутрь 75—150 мг/сут или Флувоксамин внутрь 150—200 мг/сут*

В настоящее время продолжается оценка эффективности гипнотерапии, релаксационной терапии (образование биологической обратной связи), познавательно-поведенческой терапии и других психотерапевтических методов лечения.



## Ошибки и необоснованные назначения

Оптимальная схема терапии не разработана. Основной ошибкой является недооценка функционального расстройства и его отрицательного влияния на качество жизни пациента, следствием чего может быть необоснованный отказ от активной лечебной тактики (в том числе применения ЛС различных классов), рекомендуемой при данном заболевании.

## Прогноз

СРК характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострения, нередко провоцируемых психоэмоциональными стрессами, и ремиссии. Лечение оказывается эффективным у 30% пациентов, стойкая ремиссия наблюдается у 10%. Заболевание, как правило, не прогрессирует и общее состояние пациентов обычно остается удовлетворительным на протяжении многих лет. При этом риск развития органических заболеваний кишечника (в частности, рака прямой и толстой кишки) у лиц с СРК не выше, чем в популяции. Постоянный поиск новых ЛС, нормализующих

двигательную функцию кишечника и чувствительность рецепторного аппарата его стенки к растяжению, позволяет надеяться, что результаты лечения пациентов с СРК, а соответственно, и прогноз при данном заболевании в будущем улучшатся.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника. В кн.: В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, ред. *Избранные лекции по гастроэнтерологии*. М., 2001; с. 54—83.
1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: Гэотар-Мед, 2002.
1. Camilleri M., Spiller R.C. *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment*. London: W.B. Saunders, 2002.
1. Heaton K., Thompson W.G. *Irritable Bowel Syndrome*. Oxford: Health press, 1999.
1. Olden K.W., Schuster M.M. *Irritable Bowel Syndrome* In: Feldman M. et al., editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6th ed., 1998; p. 1536—48.
1. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. *Functional bowel disorders and functional abdominal pain*. *Gut*. 1999; 45, Suppl. 11: 143—7.



## Оценка эффективности препарата Бактисубтил в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом диареи и в профилактике дисбиоза кишечника у пациентов с заболеваниями легких на фоне проводимой антибактериальной терапии\*

Одним из основных принципов лечебной коррекции хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающейся нарушениями процессов пищеварения и всасывания, является коррекция дисбиотических сдвигов кишечника [Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор). *Кремлевская медицина*, №2, 1998; с. 22—25]. Ведущее место в лечении дисбиоза занимает группа фармакологических препаратов — пробиотиков, к которым относится препарат **Бактисубтил**.

Препарат Бактисубтил содержит споры штамма *Bacillus cereus* IP 5832 (1млрд спор) 35 мг, карбонат кальция — 25 мг, каолин — 100 мг.

Прорастание спор бактерий происходит в кишечнике. Вегетативные формы бактерий высвобождают ферменты, которые расщепляют белки, жиры и углеводы. В результате этого образуется кислая среда, препятствующая росту гнилостной условно-патогенной микрофлоры и способствующая восстановлению и сохранению физиологического равновесия кишечной микрофлоры.

Нами было проведено исследование [Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. Оценка эффективности препарата Бактисубтил в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом диареи и в профилактике дисбиоза кишечника у пациентов с заболеваниями легких на фоне проводимой антибактериальной терапии. *Кремлевская медицина*, №4, 2003, с. 22—25], цель которого состояла в оценке клинической эффективности препарата Бактисубтил в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом диареи и в профилактике дисбиоза у пациентов с заболеваниями легких на фоне проводимой антибактериальной терапии (АБТ) по данным комплексного обследования.

Мы исследовали 20 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д) — 11 человек, функциональные диареи (ФД) — 9 человек), подтвержденными результатами лабораторно-инструментальных методов исследования (1-я группа); а также 10 пациентов с хроническими и острыми заболеваниями легких (пять пациентов страдали хроническим бронхитом в стадии обострения; острые пневмонии диагностированы у пяти пациентов) (2-я группа). В группу сравнения были включены 10 пациентов с хроническими и острыми заболеваниями легких (шес-

\* Авторы ст.: Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А., УНЦ МЦ УДПРФ, кафедра гастроэнтерологии, г. Москва

теро страдали хроническим бронхитом в стадии обострения; острые пневмонии диагностированы у четверых пациентов) на фоне АБТ.

Бактисубтил назначали по две капсулы три раза в день в течение 10 дней.

Критериями оценки эффективности и переносимости Бактисубтила служили:

- динамика клинических симптомов;
- бактериологическое исследование кала;
- время транзита по кишечнику активированного угля — “карболовая проба” (у пациентов с синдромом диареи);
- электрогастроэнтеромиография (у пациентов с синдромом диареи);
- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале в качестве интегрального показателя состояния микрофлоры кишечника [Ардатская М.Д. Исследование содержания и профиля низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры в норме и патологии. Канд диссер., М., 1996; Минушкин О.Н., Минаев В.И., Митрохин С.Д., Ардатская М.Д. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней МЦ УД ПРФ (методические рекомендации), М., 1997].

После обсуждения результатов исследования нами были сделаны следующие выводы:

- препарат Бактисубтил является эффективным средством для лечения

больных с СРК-Д и функциональными диареями. Эффективность его по клиническим данным и по результатам лабораторно-инструментальных исследований составила 87%;

- Бактисубтил является препаратом, изменяющим внутриполостную среду толстой кишки, что выражается изменением состава и спектра КЖК и анаэробного индекса;
- лечение Бактисубтилом способствует положительным изменениям толстокишечного микробиоценоза, подтвержденного данными микробиологического исследования;
- изменения микробиоценоза и внутрикишечной среды приводят к уменьшению или купированию клинических симптомов, нормализации времени транзита карболона, таким образом увеличивается число больных с нормальным типом моторики;
- Бактисубтил является эффективным препаратом для профилактики дисбиотических нарушений при проведении АБТ;
- Бактисубтил хорошо переносится и лишен побочных реакций.

Эти данные позволяют рекомендовать использовать препарат Бактисубтил в лечении заболеваний, сопровождающихся синдромом диареи, а также в профилактике и восстановлении нарушений микробиоценоза, связанного с проведением АБТ.

# Глава 36. Заболевания толстой кишки

<b>Дивертикулярная болезнь толстой кишки</b>	<b>532</b>
<b>Псевдомембранозный колит</b>	<b>537</b>
<b>Ишемический колит</b>	<b>541</b>
<b>Лимфоцитарный и коллагеновый колит</b>	<b>545</b>
<b>Полипы толстой кишки</b>	<b>548</b>
<b>Рак толстой кишки</b>	<b>551</b>

В главе описаны четко очерченные нозологические формы, причем некоторые — коллагеновый и лимфоцитарный колит, а также псевдомембранозный колит — получили свое оформление в качестве самостоятельных заболеваний совсем недавно и мало известны врачам. Тем не менее фармакотерапию этих заболеваний можно считать уже проверенной в клинической практике.

При рассмотрении дивертикулярной болезни и ишемического колита представлены как медикаментозная терапия, так и показания к хирургическому лечению.

Актуальность раздела, посвященного опухолям толстой кишки и предраковым состояниям толстой кишки, очевидна, так как колоректальный рак в некоторых странах является второй причиной смерти среди опухолевых заболеваний. Рассмотрено значение полипов толстой кишки и некоторых синдромов, сопровождающихся полипозом толстой кишки, как предраковых заболеваний.

## Дивертикулярная болезнь толстой кишки

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Ко-тримоксазол	791
Метронидазол	831
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001

#### Слабительные ЛС:

Метилцеллюлоза\*

Дивертикулярная болезнь — воспаление дивертикула толстой кишки или кровотечение из него. Дивертикул толстой кишки представляет собой выпячивание слизистой оболочки и подслизистой основы через мышечный слой кишки. При врожденных (истинных) дивертикулах выпячиваются все слои стенки кишки, при приобретенных (ложных) слизистая оболочка выпячивается через просветы в мышечной оболочке. **Дивертикулез** — наличие дивертикулов без развития клинических симптомов. **Дивертикулит** — воспалительные изменения дивертикула с возможным переходом воспаления на близлежащие структуры (перидивертикулит).

### Эпидемиология

Частота выявления дивертикулов толстой кишки увеличивается с возрастом. Так, среди жителей экономически развитых стран дивертикулы выявляются у 5% лиц в возрасте 40 лет (причем страдают преимущественно мужчины), в возрасте 60 лет — у 30%, а у лиц старше 80 лет — более чем у 50% (преобладают женщины). Однако у жителей развивающихся стран в связи со значительно более низкой средней продолжительностью жизни дивертикулез обнаруживается крайне редко.

### Этиология и патогенез

Считается, что у большинства пациентов дивертикулез развивается на фоне многолетней **недостаточности пищевых волокон** в рационе. В узких, сокращенных участках толстой кишки повышается внутриполостное давление. Через некоторое время мускулатура толстой кишки, противостоящая повышенному давлению, гипертрофируется, становится ригидной, в ней отмечаются явления фиброза. Дивертикулы чаще всего развиваются в сигмовидной кишке, так как именно в этом отделе отмечается наиболее высокое внутриполостное давление. Степень влияния наследственных фак-

торов и измененной двигательной функции кишечника пока не уточнена. Возможно, у пациентов с диффузным дивертикулезом имеется врожденная слабость стенки толстой кишки. Это подтверждается тем, что к дивертикулезу предрасположены больные с **дисплазией соединительной ткани** (включая синдромы Эйлера—Данлоса, Марфана) и **склеродермией**.

## Клинические признаки и симптомы

### Неосложненный дивертикулез

Примерно в 2/3 случаев дивертикулы не вызывают симптомов и случайно диагностируются при эндоскопическом или рентгенологическом исследовании.

Размеры дивертикулов толстой кишки колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Дивертикулы могут быть единичными или множественными (до нескольких десятков). Почти всегда они располагаются в сигмовидной кишке и лишь в 15% случаев — в проксимальных отделах толстой кишки.

Иногда пациенты предъявляют **неспецифические жалобы** на:

- хронический запор;
- боли в животе;
- неустойчивый стул.

Остается неясным, связаны ли эти симптомы с изменением мускулатуры толстой кишки или с синдромом раздраженного кишечника. При объективном обследовании обычно никаких изменений не обнаруживается, но иногда отмечается незначительная болезненность при пальпации в левой подвздошной области с уплотненной сигмовидной и нисходящей толстой кишкой. При неосложненном дивертикулезе лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

## Дивертикулит

**Перфорация дивертикула** толстой кишки приводит к инфицированию брюшной полости. Размер перфоративного отверстия определяет распространение инфекционного процесса: микроперфорация (наиболее частая форма) сопровождается локализованным околокишечным воспалением, а макроперфорация может вести к формированию абсцесса или генерализованного перитонита. Таким образом, степень тяжести заболевания варьирует от легкой до крайне тяжелой. У большинства больных с ограниченным инфекционным воспалением возникают следующие симптомы:

- умеренная боль в животе, чаще в левой подвздошной области;
- запор или неоформленный стул;
- тошнота и рвота.

Во многих случаях симптомы настолько слабо выражены, что пациент несколько дней не обращается к врачу. При осмотре обнаруживаются болезненность в левой подвздошной области, субфебрильная лихорадка, пальпируется уплотненная сигмовидная кишка. Результаты определения скрытой крови в кале часто положительные, однако видимая кровь в кале — достаточно редкое явление. При наличии явной перфорации клиническая картина более выражена и представлена распространенной абдоминальной болью и **признаками перитонита**.

Возможно формирование **свища с мочевым пузырем, мочеточником, влагалищем, кишкой и брюшной стенкой**. Дивертикулит может приводить к **развитию стриктуры толстой кишки с частичной или полной непроходимостью**.

## Особые формы дивертикулярной болезни

■ **Дивертикулярная болезнь у молодых**  
Как уже отмечалось, дивертикулярная болезнь значительно чаще встречается у

лиц пожилого возраста, в то время как у лиц моложе 40 лет — всего 2—5% от общего числа случаев, при этом чаще страдают мужчины с ожирением (основной фактор риска). Дивертикулы обычно локализуются в сигмовидной и нисходящей кишке.

#### ■ Правосторонний дивертикулит

У жителей азиатских стран дивертикулы чаще локализуются в правых отделах толстой кишки (35—84%) и возникают в молодом возрасте, что позволяет предположить наследственную обусловленность их развития. В этой популяции правостороннее поражение кишки чаще сочетается с множественными дивертикулами, хотя у жителей западного полушария в правых отделах обычно обнаруживаются единичные дивертикулы.

При обследовании пациента с правосторонним дивертикулитом крайне сложно провести дифференциальный диагноз с аппендицитом. Клиническая картина представлена следующими признаками:

- болью в правом верхнем квадранте живота;
- тошнотой, рвотой и лихорадкой;
- пальпируемым уплотнением (в 26—88% случаев);
- лейкоцитозом.

Компьютерная томография (КТ) позволяет провести дифференциальный диагноз с аппендицитом (при этом как чувствительность, так и специфичность данного метода составляют 98%).

#### ■ Дивертикулярная болезнь у пациентов со сниженным иммунитетом

К состояниям, сопровождающимся подавлением иммунитета, относятся:

- тяжелая инфекция;
- прием кортикостероидов;

- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- злокачественное новообразование;
- цирроз печени;
- химиотерапия и прием цитостатиков.

Развитие дивертикулярной болезни в этих случаях характеризуется крайне нечеткой клинической картиной и сопровождается высоким риском перфорации (43%, в то время как у пациентов с сохраненным иммунитетом этот показатель составляет всего 14%), повышенной частотой хирургического вмешательства (58 и 33% соответственно) и повышением смертности в послеоперационном периоде (39 и 2% соответственно).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При подозрении на **неосложненный дивертикулез** проведение дорогостоящих визуализирующих исследований нецелесообразно. Наиболее хорошо дивертикулы видны при **рентгенологическом исследовании**. Пораженные участки толстой кишки также могут быть сужены и деформированы. **Колоноскопия** менее чувствительная для выявления дивертикулов.

При подозрении на **осложненное течение дивертикулеза** всем пациентам необходимо провести **рентгенологическое исследование брюшной полости**, чтобы исключить наличие свободного воздуха в брюшной полости (свидетельство перфорации), непроходимости тонкой или толстой кишки. У пациентов со слабовыраженной симптоматикой и предположительным диагнозом дивертикулита эмпирическая терапия может быть начата до проведения рентгенологического исследования. Если терапия в острой фазе эффективна, то через 7—10

дней необходимо провести **сигмоскопию** или **ирригоскопию** для подтверждения диагноза и исключения другой патологии. Если при **рентгенологическом исследовании с контрастированием** выявляется стриктура или опухоль, то для исключения злокачественного новообразования следует провести колоноскопию. В отсутствие улучшения после проведения в течение 2—4 дней эмпирической терапии, а также при тяжелых формах заболевания **КТ** позволяет исключить наличие свободного или ограниченного абсцесса. **На начальных стадиях острого заболевания сигмоскопия и ирригоскопия противопоказаны, так как сопровождаются риском развития перфорации.**

### Дифференциальный диагноз

Очаговый дивертикулит следует дифференцировать от перфорации злокачественной опухоли толстой кишки, болезни Крона, аппендицита, ишемического колита и гинекологических заболеваний.

### Общие принципы лечения

При обнаружении **бессимптомных дивертикулов** или при наличии в анамнезе указаний на осложненную форму заболевания необходима диета с высоким содержанием **пищевых волокон** либо прием препаратов, выполняющих ту же функцию (отруби, метилцеллюлоза). Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют, что эта терапия уменьшает риск развития осложнений.

В большинстве случаев при **дивертикулите** необходимы лишь консервативные мероприятия. Пациенты со слабовыраженной клинической симптоматикой могут находиться под амбулаторным на-

блюдением, соблюдая диету с низким содержанием пищевых волокон и принимая **метронидазол** в комбинации либо с **ципрофлоксацином** либо с **триметоприм/сульфаметоксазолом**.

**С** | *Метронидазол внутрь 500 мг  
3 р/сут, 14 дней*

+

| *Ципрофлоксацин внутрь 500 мг  
2 р/сут, 14 дней или  
Триметоприм/сульфаметоксазол  
(ко-тримоксазол) внутрь 960 мг  
2 р/сут 14 дней*

В более редких случаях требуется немедленная госпитализация. При этом назначают голод и внутривенное введение жидкости. Пациентам с признаками непроходимости устанавливают назогастральный зонд. Кроме того, внутривенно вводят **антибиотики широкого спектра действия, эффективные против анаэробных и грамотрицательных бактерий**. Уменьшение выраженности симптомов начинается через 2—3 дня. Антибактериальное лечение должно быть продолжено в течение 7—10 дней, после чего может быть проведено рентгенологическое исследование толстой кишки с контрастированием для уточнения диагноза.

### Хирургическое лечение

Приблизительно в 20—30% случаев при дивертикулите необходимо хирургическое лечение. Все пациенты с тяжелым течением заболевания или при неэффективности консервативного лечения в течение 72 ч должны быть проконсультированы хирургом. Показанием к экстренному хирургическому вмешательству служат перфорация и большой абсцесс. Хирургическое лечение необходимо при наличии свищей и обструкции толстой кишки вследствие хронического течения заболевания.



При ограниченном абсцессе брюшной полости в острую стадию требуется чрезкожное дренирование под рентгенологическим контролем. Это позволяет предупредить распространение инфекции и непосредственно устранить инфекционный воспалительный процесс. Затем возможна одностадийная хирургическая операция, при которой удаляют пораженный участок кишки и формируют первичный толстокишечный анастомоз. При невозможности, неэффективности дренирования или в случае проведения экстренного вмешательства операцию выполняют в два этапа. На первом этапе резецируют пораженную часть кишки и из проксимального отдела формируют временную колостому. Дистальный отдел толстой кишки либо закрывают (с формированием анастомоза Хартманна), либо выводят на брюшную стенку. Через несколько недель после полного купирования инфекционного и воспалительного процесса формируют анастомоз.

Лечение дивертикулярной болезни у молодых лиц остается спорным. Наблюдение за этими пациентами показало, что у них увеличен риск рецидивирования симптоматики и необходимости хирургического лечения, а также хуже прогноз при проведении экстренного оперативного вмешательства. В связи с этим молодым пациентам без сопутствующих заболеваний после однократно-

го эпизода дивертикулита следует рекомендовать оперативное лечение.

---

## Прогноз

---

После консервативного лечения дивертикулит рецидивирует примерно у 1/3 пациентов. Рецидивирование служит показанием к хирургическому вмешательству, которое сопряжено с гораздо меньшим риском смерти по сравнению с экстренной операцией.

---

## Литература

---

1. Anderson D.N., Driver C.P., Davidson A., Keenan R.A. *Diverticular disease in patients under 50 years of age*. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1997; 42: 102—4.
2. Makela J., Vuolio S., Kiviviemi H., Laitnen S. *Natural history of diverticular disease: When to operate? Dis Colon Rectum*. 1998; 41: 1523—8.
3. Schauer P., Ramos P., Ghiatas A., Sirinek K. *Virulent diverticular disease in young obese men*. *Am. J. Surg.* 1992; 164: 443—8.
4. Stollman N.H., Raskin J.B. *Diverticular disease of the colon*. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999; 3: 241—52.
5. Young-Fadok T.M., Roberts P.L., Spencer M.P., Wolff B.G. *Colonic diverticular disease*. *Curr. Probl. Surg.* 2000; 37: 459—514.

# Псевдомембранозный колит

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС:

Ванкомицин	747
Метронидазол	831

### Пробиотики:

Bactillus штамм IP 5832	
Бактисубтил	742
Bifidobacterium breve,	
Bifidobacterium longum,	
Bifidobacterium infantis,	
Lactobacillus plantarum,	
Lactobacillus casei Lactococcus	
lactis subsp. cremoris, Lactococcus	
lactis subsp. diacetylactis,	
Leuconostoc cremoris,	
Streptococcus thermophilus	
Флайс	957
Lactobacillus acidophilus,	
Bifidobacterium, Streptococcus	
faecalis	
Линекс	805
Saccharomyces boulardii	
Энтерол	1005

**Псевдомембранозный колит (колит, ассоциированный с приемом антибиотиков) — вызванное *Clostridium difficile* острое воспалительное заболевание кишечника, ассоциированное с антибиотикотерапией и варьирующее от кратковременной диареи до тяжелого колита с фибринозными бляшками на слизистой оболочке толстой кишки.**

## Эпидемиология

Возможным осложнением антибиотикотерапии является диарея, которая наблюдается у 2—26% пациентов. В большинстве случаев **диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков**, легко протекает, проходит самостоятельно после прекращения курса антибактериальной терапии, при этом **никаких диагностических или лечебных мероприятий не требуется**. *C. difficile* колонизирует толстую кишку 5% здоровых лиц, однако может вызывать **внутрибольничную инфекцию** и у находящихся в стационаре пациентов выявляется в 20% случаев и протекает в основном бессимптомно. Механизм передачи — фекально-оральный. *C. difficile* считают причиной 10—30% случаев диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков. Колит, вызванный *C. difficile*, признан наиболее частой причиной диареи у находящихся в стационаре пациентов (его частота составляет 7 : 1000).

## Этиология и патогенез

*C. difficile* — грамположительный, спорообразующий, анаэробный микроорганизм. Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют токсин А (энтеротоксин, который вызывает доказанные *in vivo* патологические изменения толстой кишки) и токсин В (цитотоксин). Для реализации патогенных свойств этого микроорганизма необходимы условия, способствующие его избыточному росту, которые возникают при применении антибиотиков. Псевдомем-

бранозный колит описан как следствие применения антибиотиков различных групп, однако наиболее “скомпрометированы” ампициллин, клиндамицин, цефалоспорины III поколения. Известно развитие этого заболевания на фоне уремии, неспецифического язвенного колита и болезни Крона, лечения цитостатиками, зондового энтерального питания.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Характерно появление симптомов во время курса антибиотикотерапии или через 1—10 дней после прекращения лечения. Возможно более отсроченное развитие колита через 6—8 нед после приема антибактериальных препаратов.

У большинства пациентов заболевание протекает относительно легко с водянистой диареей и схваткообразными болями в животе. При тяжелом течении заболевания частота стула достигает 20 раз в сутки, иногда в кале появляется примесь крови; характерны лихорадка до 40°C, обезвоживание, артериальная гипотензия. В случаях преимущественного поражения правых отделов ободочной кишки диарея может быть незначительной или отсутствовать.

**Осложнения.** Возможны токсический мегаколон и перфорация толстой кишки.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Для псевдомембранозного колита характерна **связь с предшествующей антибиотикотерапией**, причем этот диагноз следует иметь в виду при любом случае развития диареи не только сразу после курса антибиотикотерапии, но и через 6—8 недель после его окончания.

Из лабораторных показателей для псевдомембранозного колита характерен **лейкоцитоз**.

Установить диагноз позволяют:

- получение культуры *C. difficile* из фекалий пациента;
- обнаружение токсина в *C. difficile* (в культуре ткани идентифицируется цитопатический токсин, нейтрализуемый специфическим антитоксином);
- получение положительного результата **ферментного иммуноанализа** на токсины А и В в пробах кала (разработаны соответствующие диагностические наборы).

При **колоноскопии** в выраженных случаях обнаруживаются характерные изменения, благодаря которым заболевание получило свое название: на слизистой оболочке толстой кишки находят плотно связанные с подлежащими тканями фибриновые наложения диаметром 2—10 мм, изредка эти наложения сливаются в пласты. Как правило, такие изменения обнаруживаются в дистальных отделах толстой кишки, хотя известны случаи изолированного поражения правых отделов ободочной кишки. При легких формах колита эндоскопическая картина неспецифична. При **морфологическом исследовании биоптатов** толстой кишки в типичных случаях наблюдаются участки некроза эпителия, бляшки представлены фибрином, инфильтрированным полиморфно-ядерными лейкоцитами, нижние отделы крипт сохранены.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Необходим дифференциальный диагноз с ассоциированной с приемом антибиотиков диареей, вызванной не *C. difficile*. Как правило, у пациентов, находящихся в стационаре, не требуется выявление инфекцион-

ной причины диареи. В тяжелых случаях необходимо исключить неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, иногда даже холеру. Однако именно при тяжелом течении псевдомембранозного колита обнаружение в кале *C. difficile* или ее токсинов оказывается наиболее вероятным.

## Общие принципы лечения

Необходимо отменить антибиотик, который вызвал диарею, если это представляется возможным. При легких вариантах колита этого может быть достаточно для прекращения поноса. В более тяжелых случаях применяют метронидазол или ванкомицин.

**С** | Метронидазол внутрь 500 мг  
3 р/сут, 10–14 дней **или**  
Ванкомицин внутрь 125 мг  
4 р/сут, 10–14 дней

Эффективность этих двух препаратов в лечении инфекции *C. difficile* одинакова, однако ванкомицин дороже и может провоцировать появление резистентных внутрибольничных инфекций. Поэтому ванкомицин назначают больным с непереносимостью метронидазола, а также детям.

Если пациенту необходимо продолжить прием антибиотика, метронидазол назначают на все время антибиотикотерапии. Если на фоне метронидазола не наступает улучшения, пациента переводят на ванкомицин, при этом в тяжелых случаях (сохраняются диарея и лейкоцитоз) доза ванкомицина может быть увеличена.

## Тяжелые случаи заболевания

Если диарея и лейкоцитоз сохраняются на фоне приема ванкомицина в начальной дозе, ее увеличивают.

**D** | Ванкомицин внутрь 500 мг  
4 р/сут

## Токсический мегаколон или невозможность перорального приема ЛС

**D** | Метронидазол в/в 500–750 мг  
каждые 6 ч

Инъекционная форма ванкомицина не достигает толстой кишки и поэтому в таких ситуациях не используется.

## Рецидивы псевдомембранозного колита

После прекращения лечения у 20% пациентов возможны рецидивы, которые успешно лечатся повторным назначением метронидазола или в особенно упорных случаях ванкомицина.

**D** | Метронидазол внутрь 500 мг  
3 р/сут, 10–14 дней **или**  
Ванкомицин внутрь (6-недельный курс) 125 мг 4 р/сут 7 дней, затем 125 мг 2 р/сут 7 дней, 125 мг 1 р/сут 7 дней, 125 мг 1 раз через сут 7 дней и 125 мг 1 раз через 2 сут 14 дней

## Профилактика рецидивов

Имеются данные об эффективности *Saccharomyces boulardii* для профилактики рецидивов псевдомембранозного колита после прекращения приема метронидазола или ванкомицина.

**С** | *Saccharomyces boulardii* внутрь  
250 мг 2 р/сут

## Ошибки и необоснованные назначения

Необходимо четко дифференцировать псевдомембранозный колит от ассоции-

рованной с приемом антибиотиков диареи, вызванной не *C. difficile*. Только при доказанной этиологии диареи — *C. difficile* — нужно назначать метронидазол и ванкомицин.

---

### Оценка эффективности лечения

---

Как правило, уже через 72 ч адекватного лечения псевдомембранозного колита наступает улучшение: уменьшается частота дефекаций, исчезают лихорадка, лейкоцитоз. Повторные колоноскопия, исследование кала для выявления *C. difficile* и ее токсинов не требуются.

---

### Прогноз

---

Прогноз зависит от тяжести псевдомембранозного колита и адекватной диагностики заболевания. При тяжелых формах и развитии осложнений заболевание угрожает жизни пациента.

---

### Литература

---

1. Brandt L. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the elderly. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3263.
2. Gorbach S. *Antibiotics and Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1690.

## Ишемический колит

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Ко-тримоксазол	791
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001

**Ишемический колит** — особая форма нарушения кровотока в системе мезентериальных артерий на ограниченных участках толстой кишки. Это наиболее частый вид ишемии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

### Этиология и патогенез

Ишемический колит относится к распространенным заболеваниям толстой кишки у пожилых пациентов. Основными **предрасполагающими факторами** у них служат:

- атеросклероз;
- шок;
- застойная сердечная недостаточность.

Ишемический колит нередко осложняет **оперативные вмешательства на аорте и подвздошных артериях** — частота этой патологии при данных операциях колеблется от 3 до 6%. К факторам риска в этих случаях относят поражение нижней мезентериальной артерии, предоперационное шоковое состояние, потерю большого количества крови во время операции, лучевую терапию.

У более молодых пациентов ишемический колит может быть связан со следующими факторами:

- приемом пероральных контрацептивов;
- васкулитом;
- гиперкоагуляцией.

Описаны единичные случаи ишемического колита на фоне аллергических реакций, артериальной гипертензии, пролапса прямой кишки, острого панкреатита, криза при серповидно-клеточной анемии, рака толстой кишки, системной красной волчанки, амилоидоза, болезни Бюргера, синдрома Кавасаки. Кроме того, сообщалось о развитии ишемического колита на фоне приема прогестерона, производных эрготамина, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), даназола, внутривенного введения вазопрессина, после пересадки почки, при хроническом перитонеальном гемодиализе, кокаиновой нар-

котической зависимости, у бегунов на марафонскую дистанцию.

Классически ишемический колит развивается внезапно без признаков окклюзии основных артериальных магистралей с сохранением функции непораженных отделов кишки. Толстая кишка особенно чувствительна к ишемии вследствие особенностей ее кровоснабжения: относительно низкий средний уровень притока крови, снижение кровоснабжения при приеме пищи и чувствительность к вегетативной стимуляции. Острая и хроническая недостаточность кровообращения приводит к значительному поражению на ограниченном участке в отличие от картины ишемии в бассейне верхней мезентериальной артерии с распространенной ишемией тонкой кишки.

Различают формы обратимой и необратимой колонопатии.

- Транзиторная колонопатия с подслизистым отеком и кровоизлияниями (35%).
- Хроническая язвенная форма (20%).
- Транзиторный колит (15%) в сочетании со стриктурами (10%).
- Гангренозный молниеносный (пан)колит (15%).

Часто не удается определить этиологический фактор, что обусловлено патофизиологическими механизмами неокклюзионной мезентериальной ишемии, а также поражением мелких и мельчайших сосудов.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Клиническая картина характеризуется внезапно возникающей схваткообразной болью. Через 24 ч нередко появляется светло-красный кровянистый стул.

При пальпации определяется незначительная болезненность. Возможно появление симптомов раздражения брюшины. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются селезеночный угол, нисходящая и сигмовидная кишка. Ишемия прямой кишки сопровождается острой анальной болью и недержанием кала.

Тяжесть течения ишемического повреждения зависит от скорости развития ишемии, бактериальных факторов, эффективности коллатерального кровообращения и устойчивости слизистой оболочки кишки к бактериальной инвазии.

**Осложнения.** Гангрена кишки сопровождается перфорацией и перитонитом. Стриктуры обычно возникают через 3—4 нед после острого процесса. Реже развиваются **воспалительный полипоз, пиоколон и токсический мегаколон**. Возможно развитие хронического ишемического колита.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

В отличие от тонкой кишки толстая кишка может быть легко осмотрена с помощью **эндоскопии**. В классических случаях в патологический процесс вовлекается селезеночный угол, при поражении сигмовидной кишки заметна четкая граница зоны сохраненного кровообращения прямой кишки. Характерны сегментарно расположенные язвы отечной слизистой оболочки. При **рентгенологическом исследовании органов брюшной полости** (обзорный снимок) в случае острой ишемии можно обнаружить утолщение стенки кишки, связанное с геморагиями и отеком подслизистой основы. При **эндоскопии** эти изменения невозможно отличить от опухолей (рака, лимфомы), хронических воспалительных заболеваний кишечника

и амилоидоза. Левые отделы толстой кишки при острой ишемии повреждаются в 90% случаев, поэтому достаточна даже **частичная колоноскопия** с низким риском перфорации.

Так как при поражении толстой кишки в отличие от ишемического повреждения тонкой кишки участок ишемии ограничен, **ангиография** обладает меньшей диагностической ценностью. Только при правостороннем поражении толстой кишки всегда требуется ангиография, так как архитектура сосудов верхней мезентериальной артерии обуславливает в данном случае более распространенное повреждение. Морфологическая и ангиографическая картина поражения не всегда взаимосвязана с клинической симптоматикой.

### Дифференциальный диагноз

В острую фазу ишемический колит необходимо дифференцировать от других воспалительных заболеваний толстой кишки (например, болезни Крона, неспецифического язвенного колита — НЯК), от повреждения толстой кишки при приеме НПВС, псевдомембранозного колита, инфекционного колита. Тотальное повреждение кишки скорее свидетельствует о наличии НЯК, а наличие свищей — о болезни Крона. Биопсия позволяет дифференцировать ишемический колит, НЯК и инфекционные колиты. Кроме того, четкая линия демаркации зоны некроза слизистой оболочки толстой кишки служит явным признаком ишемии.

Обусловленные хроническими ишемическими повреждениями **стриктуры** приводят к развитию клинической картины **непроходимости толстой кишки**, сложно дифференцируемой от проявлений опухоли кишки.

### Общие принципы лечения

Основную роль при нетрансмуральной воспалительной реакции играют парентеральное введение жидкостей и консервативная терапия, устраняющая этиологический фактор (стабилизация гемодинамики). Эффективно также **назначение антибактериальных препаратов с широким спектром действия**, что позволяет уменьшить тяжесть и распространение ишемического повреждения.

**D** Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) внутрь 960 мг  
2 р/сут 5–10 сут **или**  
Ципрофлоксацин внутрь 500 мг  
3 р/сут, 5–10 сут

При трансмуральной гангрене кишки единственным способом лечения остается **резекция пораженного участка**. **Хирургическое лечение** показано при хроническом сегментарном ишемическом колите с формированием стриктур; в отсутствие клинических симптомов в этом случае возможно эндоскопическое расширение суженного участка с помощью баллона.

### Ошибки и необоснованные назначения

Помимо антибиотиков широкого спектра действия следует избегать приема других ЛС, в особенности сосудосуживающих средств и глюкокортикоидов. Использование кортикостероидов противопоказано ввиду того, что они маскируют картину перфорации толстой кишки. Нецелесообразны наложение первичного анастомоза и попытки реваскуляризации.



---

## Прогноз

---

Так как степень воспалительных изменений и клинической симптоматики значительно различаются, крайне сложно предсказать течение ишемического колита, кроме ситуации, при которой имеются наличия перитонеальных симптомов и сепсиса, что в большинстве случаев ведет к летальному исходу. Поверхностные изменения слизистой оболочки, обнаруживаемые при колоноскопии, могут исчезнуть в течение нескольких дней, в то время как более глубокие и тяжелые поражения обуславливают длительное, на протяжении нескольких месяцев, течение заболевания. Приблизительно 2/3 пациентов быстро реагируют на про-

водимые терапевтические мероприятия. Чаще всего ишемический колит заканчивается выздоровлением в течение 24—48 ч. В оставшейся группе проводят лапаротомию для уточнения диагноза и резекции пораженного участка кишки.

---

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вест, 2001.
2. Brandt L.J., Boley S.J. Colonic ischemia. *Surg. Clin. North. Am.* 1992; 72: 203—29.
3. Brandt L.J. Colitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 692—5.
4. Bower T.C. Ischemic colitis. *Surg. Clin. North. Am.* 1993; 73: 1037—53.

# Лимфоцитарный и коллагеновый колит

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС:

Метронидазол	831
Тетрацилин	935
Ципрофлоксацин	998
<i>Цифран</i>	1001
Эритромицин	1006

### Глюкокортикоиды:

Будесонид	
<i>Буденофальк</i>	741
Преднизолон	895

### Ионообменные смолы:

Колестирамин	790
--------------	-----

### ЛС, угнетающие перистальтику кишечника:

Лоперамид	806
-----------	-----

### Препараты 5-АСК:

Месалазин	818
<i>Салофальк</i>	922
Сульфасалазин	932
<i>Сульфасалазин</i>	931

### Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута субсалицилат	750
----------------------	-----

**Лимфоцитарный и коллагеновый колит (микроскопический колит)** — заболевания толстой кишки, протекающие с хронической водной диареей, без характерных признаков при эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях, диагноз которых устанавливается морфологически.

## Эпидемиология

Заболеваемость коллагеновым колитом составляет 1,0—2,3 на 100 000 населения, лимфоцитарным колитом — 3,1. Микроскопический колит развивается, как правило, у пожилых людей (менее чем у 1/4 зарегистрированных пациентов диагноз был установлен в возрасте моложе 45 лет). Средний возраст начала заболевания при коллагеновом колите составляет 55—65 лет, при лимфоцитарном — 51—63 года. Лимфоцитарный колит одинаково часто обнаруживают у мужчин и женщин, среди пациентов с коллагеновым колитом преобладают женщины (соотношение мужчин и женщин составляет от 1/3 до 1/20). Высказывается предположение, что курение увеличивает риск развития коллагенового колита.

## Этиология и патогенез

Этиология этих заболеваний неизвестна. В патогенезе предполагается участие иммунных механизмов, так как собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрирована CD4-лимфоцитами, и обнаруживаются межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ), экспрессирующие CD8, TCR  $\alpha/\beta$ . Антиген, стимулирующий Т-лимфоциты, остается неизвестным. Возможно, что антигенное раздражение исходит из просвета кишечника, так как при устранении пассажа кала явления воспаления стихают. В качестве пусковых факторов предполагают токсин *C. difficile*, *Campylobacter jejuni*, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), желчные кислоты.

## Клинические признаки и симптомы

Для коллагенового и лимфоцитарного колита характерны:

- диарея (у 50% пациентов стул чаще 5 раз в сутки);
- стул **без примеси крови**, часто водянистый;
- снижение массы тела обычно незначительное (у 50% пациентов);
- умеренные спастические боли в животе (у 30—50% больных).

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При **рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях** каких-либо характерных признаков не обнаруживается. Диагноз устанавливают при **морфологическом исследовании биоптатов толстой**

кишки. При лимфоцитарном колите наблюдается увеличение **числа МЭЛ и инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки мононуклеарными клетками**. Для коллагенового колита характерны такие же воспалительные изменения, однако его отличает **утолщение коллагеновой базальной мембраны поверхностного эпителия**: в норме она составляет 6—7 мкм, при увеличении толщины более 10 мкм диагноз не вызывает сомнения. Коллагеновая базальная мембрана окрашивается по Ван Гизону и не воспринимает окраску на амилоид.

## Дифференциальный диагноз

Клинические, эндоскопические и морфологические признаки коллагенового и лимфоцитарного колита, которые позволяют провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися диареей, приведены в **табл. 36.1**.

**Таблица 36.1 Дифференциальный диагноз микроскопического колита**

Заболевание	Признаки		
	клинические	эндоскопические	морфологические
Коллагеновый колит	Диарея, стул без примеси крови	Без особенностей	Мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, ↑ МЭЛ, базальная мембрана > 10 мкм
Лимфоцитарный колит	Диарея, стул без примеси крови	Без особенностей	Мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, ↑ МЭЛ
Синдром раздраженного кишечника	Диарея, которая может чередоваться с запорами	Без особенностей	Без особенностей
Неспецифический язвенный колит	Диарея, стул с примесью крови и слизи	Характерная эндоскопическая картина	Воспалительный инфильтрат в слизистой оболочке и подслизистой основе, часто крипт-абсцессы
Болезнь Крона	Потеря массы тела, боли в животе	Характерная эндоскопическая картина	Трансмуральная воспалительная инфильтрация, саркоидные гранулемы
Целиакия	Диарея и синдром мальабсорбции исчезают на фоне аглютиновой диеты	В толстой кишке изменения отсутствуют	В толстой кишке изменения отсутствуют

## Общие принципы лечения

Терапия, в том числе медикаментозная, не разработана, лечение носит эмпирический характер. Так как этиология и патогенез коллагенового и лимфоцитарного колита неясны, а течение заболевания доброкачественное, целесообразно подбирать ЛС, исходя из соображений безопасности их использования и минимального числа побочных эффектов.

В сравнительном исследовании показано, что преднизолон эффективнее препаратов 5-аминосалициловой кислоты и антибиотиков, однако после прекращения приема преднизолона у большинства пациентов симптоматика возобновилась. Хороший результат получен при назначении висмута субсалицилата, а также будесонида.

В зависимости от выраженности симптомов выбирают одно из перечисленных ЛС.

Курс продолжают до достижения клинического эффекта.

**D** Лоперамид внутрь 2—4 мг, не превышая суточную дозу 16 мг **или**  
 Висмута субсалицилат внутрь 0,35 г 3 р/сут **или**  
 Колестирамин внутрь от 4 г 1 р/сут до 4 г 3 р/сут **или**  
 Месалазин внутрь 1,5—3,0 г/сут с постепенным снижением дозы **или**  
 Метронидазол внутрь 500 мг 3 р/сут **или**  
 Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 р/сут **или**  
 Эритромицин внутрь 250 мг 4 р/сут **или**  
 Тетрациклин внутрь 500 мг 4 р/сут **или**  
 Преднизолон внутрь 30—40 мг/сут до достижения ремиссии с последую-

ющим постепенным снижением дозы в течение 8 нед (на 5 мг/нед)

**или**

Будесонид внутрь 9 мг/сут до достижения ремиссии с последующим постепенным снижением дозы в течение 8 нед (на 5 мг/нед)

## Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится по исчезновению диареи, в то же время имеются данные литературы об уменьшении воспалительных явлений в биоптатах толстой кишки.

## Прогноз

Несмотря на длительное течение заболевания, симптоматика часто исчезает спонтанно. Прогноз благоприятный. У большинства пациентов терапия эффективна, хотя коллагеновый колит по сравнению с лимфоцитарным более резистентен к ЛС. Согласно данным 7-летнего наблюдения, связь между микроскопическим колитом и раком толстой кишки отсутствует. Повторные колоноскопии с исследованием биоптатов для исключения диспластических процессов признаны нецелесообразными.

## Литература

1. Шептулин А.А., Ивашкин В.Т., Складская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2002; с. 113—7.
2. Bohr J. A review of collagenous colitis. Scand. J. Gastroenterol. 1998; 33: 2—9.
3. Tremain W. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. J. Clin. Gastroenterol. 2000; 30: 245—9.

# Полипы толстой кишки

Термин “полип” используют для обозначения любого новообразования, которое происходит из кишечной стенки и выступает в его просвет.

По данным вскрытий, полипы толстой кишки обнаруживаются в 10% случаев. С возрастом их частота возрастает, и у лиц старше 60 лет она достигает более 20%. Более половины полипов локализируются в прямой кишке.

## Классификация

Различают четыре гистологических типа полипов.

- Аденома.
- Гамартрома.
- Гиперпластический полип.
- Воспалительный полип.

Особое значение в свете патогенеза рака толстой кишки имеют аденомы. Большинство случаев рака толстой кишки развивается из **аденом**. При этом в последовательности аденома — рак выделены четкие связи между активацией **онкогенов** и дезактивацией **генов опухолевой супрессии**. Дисплазия эпителия рассматривается как ступень, предшествующая раку. До тех пор пока дисплазированный эпителий не инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки, метастазирования не происходит. При преодолении этого барьера развивается инвазивный рак. У пациентов с аденомами повышен риск развития повторных аденом в других участках кишки с возможным злокачественным перерождением (табл. 36.2).

**Таблица 36.2 Риск злокачественной трансформации различных типов аденом, в зависимости от их размера**

Тип аденомы	Доля от всех аденом, %	Размер, см	Риск развития рака, %
Тубулярная на ножке	75	Менее 1	1
		1—2	10
		Более 2	50
Ворсинчатая	10	—	20—40
Тубулярно-ворсинчатая	15	Более 1	20

# Особые формы полипов толстой кишки

## Семейный аденоматозный полипоз

Семейный аденоматозный полипоз — заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся возникновением множественных колоректальных аденом.

Распространенность составляет приблизительно 1 на 10 000 населения. Причиной данного синдрома служат мутации гена опухолевой супрессии APC в 5-й хромосоме.

Семейный аденоматозный полипоз является облигатным предраком с крайне высоким риском озлокачествления, что

обуславливает необходимость в регулярном наблюдении, начиная с десятого года жизни.

**Внекишечные проявления** семейного аденоматозного полипоза.

- Аденомы желудка и двенадцатиперстной кишки (50%).
- Эпидермоидные кисты (50%) и остеомы (80%) — **синдром Гарднера**.
- Редко глио- и медуллобластомы головного мозга — **синдром Турко**.
- Наследственная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки (85%).

**Воспалительные и гиперпластические полипы** представляют собой небольшие, часто расположенные на высоте складки доброкачественные образования слизистой оболочки.

## Гамартомы

Ювенильные полипы (семейная предрасположенность).

**Синдром Пейтца—Егерса:**

- наследственный полипоз тонкой и в некоторых случаях толстой кишки;
- меланиновые пятна на губах и слизистой оболочке рта;
- иногда перекус полипа на ножке приводит к его ишемии и кровотечению;
- в 5—10% случаев у женщин с данным синдромом развивается рак яичников.

## Клиническая картина

Как правило, полипы представляют собой случайную находку при исследовании толстой кишки.

**Осложнения.** К основным относятся следующие:

- кровотечения;
- обструкция;
- злокачественное перерождение.

## Диагностика

- Пальцевое ректальное исследование.
- Ректороманоскопия.
- Колоноскопия.

При обнаружении одной аденомы требуется исследование всей толстой кишки для исключения множественных аденом.

## Основные принципы лечения

При обнаружении полипа проводят эндоскопическую аденомэктомию с обязательным гистологическим исследованием. В дальнейшем проводят регулярный контроль с колоноскопией.

При семейном аденоматозном полипозе показана **профилактическая колэктомия** после пубертатного периода с последующим наблюдением за внекишечными проявлениями, а также обследование всех членов семьи.

Для скрининга рака толстой кишки у всех лиц старше 50 лет ежегодно проводят **анализ кала на скрытую кровь**, каждые 5 лет — сигмоскопию, каждые 10 лет — колоноскопию. При обследовании пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование. Если пациент входит в группу высокого риска развития рака толстой кишки, то для его обследования используют методы скрининга, которые рассматриваются в соответствующих главах.

## Литература

1. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В., ред. *Справочник по онкологии. Выпуск 4. М., 1996.*
2. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., et al. *Reducing mortality from colorectal cancer*

- by screening for fecal occult blood. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1365—71.
3. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H., et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1603—7.
4. Winawer S. J., Zauber A.G., Ho M.N., O'Brien M.J., Gottlieb L.S., Sternberg S.S., et al. and The National Polyp Study Workgroup. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1977—81.
5. Smith R.A., et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers *CA Cancer. J. Clin.* 2001; 51: 38—75.
6. Stryker S.J., Wolff B.G., Culp C.E., Libbe S.D., Ilstrup D.M., MacCarty R.L. Natural history of untreated colonic polyps *Gastroenterology.* 1987; 93: 1009—13.
7. Winawer S.L., Fletcher R.H., Miller L., et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997; 1: 504—642.
8. Winawer S.L., Zauber A.G., Ho M.N., et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1977—81.

# Рак толстой кишки

**Рак толстой кишки — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия толстой кишки.**

## Классификация

Представлена классификация в соответствии с гистологическими стадиями:

- Высокодифференцированная аденокарцинома.
- Низкодифференцированная аденокарцинома.
- Недифференцированная/анapластическая аденокарцинома (раннее лимфогенное метастазирование и крайне неблагоприятный прогноз).

Прогноз при раке толстой кишки оценивают по Дюксу. Согласно этой классификации, выделяют следующие стадии:

- A — опухоль, расположенная в пределах слизистой оболочки.
- B — опухоль прорастает стенку кишки, но поражение лимфатических узлов отсутствует.
- C — опухоль прорастает стенку кишки, вовлечены лимфатические узлы.
- D — имеются отдаленные метастазы.

## Эпидемиология

Заболеваемость раком толстой кишки составляет около 30 на 100 000 населения в год. Практически все случаи рака толстой кишки (90%) регистрируются у лиц старше 50 лет.

Риск развития рака толстой кишки после достижения 40-летнего возраста каждые 10 лет удваивается (табл. 3).

## Этиология и патогенез

### Генетические факторы

- Семейный аденоматозный полипоз является облигатным предраком.
- **Синдром Линча** (синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки) — заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, сопровождающееся развитием рака толстой кишки в возрасте моложе 45 лет (преимущественная локализация в правых отделах). Данный синдром лежит в основе 5% всех случаев рака толстой кишки. Причиной служит мутация в одном из четырех генов, отвечающих за репарацию ДНК. Для ранней диагностики синдрома требуются генетическое консультирование и обследование.

**Таблица 36.3 Риск развития рака толстой кишки**

Группы населения	Риск, %
Все население	2—5
Пациенты с колоректальными аденомами размером менее 10 мм	5—10
Пациенты с отягощенной по раку толстой кишки наследственностью	10
Пациенты с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) при длительности заболевания более 15 лет	15
Пациенты с колоректальными аденомами размером более 20 мм	50
Пациенты с семейным аденоматозным полипозом	100



Факторы питания: к факторам риска относятся богатая жирами, мясными продуктами и обедненная балластными веществами пища, а также избыточная масса тела.

#### Другие факторы риска.

- Возраст старше 40 лет.
- Длительное курение.
- Отягощенная по раку толстой кишки наследственность.
- Длительный анамнез воспалительных заболеваний кишечника.

В настоящее время сформулирована модель опухолевой прогрессии аденома—рак. Рак толстой кишки возникает из мест **дисплазии** эпителия, а более 95% всех дисплазий представлены аденомами. При длительном течении НЯК рак возникает в местах тяжелой дисплазии эпителия, не выступающих над слизистой оболочкой (“плоская аденома”).

Развитие опухоли от нормальной ткани через стадию аденомы до стадии рака длится от 3 до 5 лет и обусловлено накоплением различных генетических дефектов с активацией **онкогенов** и дезактивацией **генов-супрессоров опухолей**. При достижении критического общего числа генетических дефектов происходит скачок от контролируемого роста к неконтролируемому злокачественному росту.

Лимфогенное метастазирование происходит в региональные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы поражают в первую очередь печень и легкие.

### Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина рака толстой кишки неспецифична.

#### Основные “симптомы тревоги”:

- примесь крови в кале, которая чаще

всего возникает при поражении прямой кишки;

- любое изменение характера стула у лиц старше 40 лет.

#### К другим симптомам относятся:

- слабость, утомляемость, потеря массы тела, лихорадка;
- симптомы непроходимости кишечника (поздний симптом);
- хроническая геморрагическая анемия, боли, пальпируемая опухоль, особенно при правосторонней локализации.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Почти 60% опухолей толстой кишки располагаются в прямой кишке, далее по частоте идет сигмовидная кишка (20%), затем восходящая и слепая кишка (по 10%).

Основой верификации диагноза служит гистологическое исследование: рак толстой кишки, как правило, представлен аденокарциномой, в 2—5% случаев — множественной аденокарциномой, что обуславливает необходимость исследования всей поверхности слизистой оболочки толстой кишки.

#### Позволяют установить диагноз.

- Ректальное пальцевое исследование.
- Колоноскопия.
- Рентгенологическое исследование толстой кишки с двойным контрастированием (только при невозможности проведения полноценного эндоскопического исследования).

К дополнительным методам обследования относятся трансректальное **ультразвуковое исследование (УЗИ)** и **компьютерная томография (КТ)** брюшной полости для уточнения распространенности и операбельности опухоли. Следующий этап диагностики включает поиск

отдаленных метастазов, для чего необходимо проведение УЗИ и КТ брюшной полости, рентгенологического исследования органов грудной клетки.

В зависимости от стадии заболевания у части пациентов может быть повышена **концентрация карциноэмбрионального антигена** в сыворотке. Данный онкомаркер не является специфичным для злокачественного новообразования толстой кишки, и его обнаружение не может быть использовано в качестве теста ранней диагностики. Определение концентрации карциноэмбрионального антигена имеет значение для наблюдения за больными после проведения радикальной операции: после успешного полного удаления опухоли повышенный уровень данного онкомаркера нормализуется и вновь повышается при рецидиве.

## Общие принципы лечения

### Хирургическое лечение

#### ■ Радикальное лечение.

При раке ободочной и сигмовидной кишки:

- резекция кишки с одномоментным удалением региональных лимфатических узлов;
- резекция одиночных печеночных и легочных метастазов.

#### ■ Предоперационная (неoadъювантная) терапия.

#### ■ Адъювантная терапия.

При раке толстой кишки послеоперационное применение **5-фторурацила** и **левamisола** улучшает 5-летнюю выживаемость больных. На стадии клинических испытаний находятся **моноклональные антитела**.

#### ■ Паллиативная терапия.

- При раке толстой кишки: наложение обходных анастомозов или противоестественного заднего прохода.

— Региональная химиотерапия и химиоэмболизация не влияют на прогноз.

#### ■ Ведение пациентов после лечения.

Местное рецидивирование опухоли возникает после “радикальной” резекции рака толстой кишки приблизительно в 10—30% случаев независимо от использованной хирургической методики и стадии опухоли. Большинство рецидивов (70%) регистрируется в первые два года после операции. В связи с этим после удаления опухоли требуется постоянное наблюдение за состоянием пациента.

## Прогноз

Пятилетняя выживаемость при диагностировании опухоли на стадии А по Дюксу составляет 100%, при стадии В — 80%, при стадии С — 60%.

## Литература

1. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В., ред. *Справочник по онкологии. Выпуск 4. М., 1996.*
2. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., et al. *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1365—71.*
3. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H., et al. *The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1603—7.*
4. Winawer S. J., Zauber A.G., Ho M.N., O'Brien M.J., Gottlieb L.S., Sternberg S.S., et al. and The National Polyp Study Workgroup. *Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1977—81.*
5. Smith R.A., et al. *American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of*

- Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers. CA Cancer J. Clin.* 2001; 51: 38—75.
6. Stryker S.J., Wolff B.G., Culp C.E., Libbe S.D., Ilstrup D.M., MacCarty R.L. *Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology.* 1987; 93: 1009—13.
  7. Winawer S.L., Fletcher R.H., Miller L., et al. *Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology.* 1997; 1: 504—642.
  8. Winawer S.L., Zauber A.G., Ho M.N., et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1977—81.

## Глава 37. Заболевания прямой кишки и заднепроходного канала

Геморрой	556
Трещины заднего прохода	561
Проктит	563
Одиночная язва прямой кишки	565

Разобраны наиболее частые заболевания прямой кишки и анального канала, с которыми пациенты первично обращаются к терапевту, а лишь затем к специалисту-проктологу. Основной акцент делается на фармакотерапии этих состояний, с учетом специальных лекарственных форм (свечи, мази), представлены показания к оперативному лечению.

Оговорены случаи нецелесообразных лекарственных назначений.

В разделе “Проктит” показано многообразие различных этиологических факторов развития заболевания и неразрывная связь с этим обстоятельством дифференцированных лечебных подходов.

# Геморрой

## Указатель описаний ЛС

<b>Антисептические ЛС:</b> калия перманганат	
<b>Венотонирующие и ангиопротективные ЛС:</b> микронизированная флавоноидная фракция диосмина и гесперидина <i>Детралекс</i>	763
<b>Комбинированные ЛС для местного применения:</b> акулы печени масло/ бензокаин <i>Релиф Адванс</i> буфексамак/висмута субгаллат/ титана диоксид/лидокаина гидрохлорида моногидрат <i>Проктозан</i> гепарин натрий/гидрокортизон/ фрамицетинасульфат/эскулозид гепарин натрий/преднизолона ацетат/полидоканол <i>Гепатромбин Г</i> преднизолона капронат/ лидокаина гидрохлорид/ D-пантенола/триклозана трибенозид/лидокаина гидрохлорид	911 900 755
<b>Местные анестетики:</b> лидокаин	
<b>Слабительные ЛС:</b> <i>plantaginis ovatae semen</i> <i>Мукофальк</i> лактолоза	842
<b>Пробиотики:</b> <i>Bacillus</i> штамм IP 5832 <i>Бактисубтил</i> <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>diacetylactis</i> , <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i> <i>Флайс</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Линекс</i> экстракт и компоненты клеточной стенки различных штаммов <i>Escherichia coli</i>	742 957 805
<b>Противовоспалительные и репаративные ЛС:</b> <i>Escherichia coli</i> клеточной оболочки экстракт/гидрокортизон/вазелин/ ланолин/фенол	

\* *Plantaginis ovatae semen* — гидрофильные волокна из оболочки семян подорожника

Геморрой — заболевание, сопровождающееся расширением сосудов прямокишечного венозного (геморроидального) сплетения и проявляющееся ректальными кровотечениями и болями.

## Классификация

Под наружным геморроем понимают расширение вен наружного прямокишечного сплетения, лежащего под кожей вокруг заднего прохода.

При внутреннем геморрое в процесс вовлекаются вены внутреннего прямокишечного сплетения, лежащего под слизистой оболочкой самого дистального отдела прямой кишки выше заднепроходно-кожной линии.

Первыми признаками внутреннего геморроя служат расширенные вены геморроидального сплетения, которые находятся только в заднепроходном (анальном) канале (I стадия заболевания), затем они постепенно увеличиваются, образуя геморроидальные узлы, и начинают выпадать из анального канала. В начале геморроидальные узлы выпадают лишь при напряжении и вправляются самостоятельно (II стадия), однако со временем возникает необходимость их ручного вправления (III стадия), и, наконец, вправление их в анальный канал при помощи ручного пособия становится невозможным (IV стадия).

## Эпидемиология

Геморрой занимает первое место среди заболеваний прямой кишки. Он значительно чаще встречается у лиц пожилого возраста, причем одинаково часто у мужчин и женщин (исключая период беременности).

## Этиология и патогенез

Развитие данного заболевания связано чаще всего с избыточным напряжением при дефекации вследствие

запора. Более редкими причинами заболевания являются врожденные дефекты строения сосудов прямокишечного венозного сплетения, а также такие факторы, как сердечная недостаточность, портальная гипертензия, застой в нижней полой вене и т.д. Артериальный характер кровотечения объясняется наличием артериовенозных анастомозов кавернозных телец прямой кишки. Наружные геморроидальные узлы могут способствовать образованию трудно заживающих трещин слизистой оболочки кишки. Геморрой часто осложняется острым тромбозом и в более редких случаях (особенно у пожилых людей) тяжелым гнойным воспалением параректальной клетчатки (парапроктит).

### Клинические признаки и симптомы

Основными клиническими симптомами геморроя являются:

- ректальные кровотечения (количество крови, выделяемой при дефекации, может различаться в широком диапазоне: от нескольких капель до тяжелого кровотечения, требующего немедленного возмещения кровопотери);
- чувство выраженного дискомфорта или зуда в анальной области (при выпадении геморроидальных узлов);
- боли в заднем проходе (при развитии тромбоза геморроидальных вен);
- анемия (может встречаться при длительно текущем геморрое, однако во все не является обязательным признаком этого заболевания).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Геморроидальные узлы можно выявить при **осмотре** анальной зоны и **пальцевом**

**исследовании прямой кишки. Проктосигмоскопию** следует проводить всем пациентам с ректальными кровотечениями. При сочетании ректальных кровотечений с анемией следует осматривать и проксимальные отделы толстой кишки (**колоно- или ирригоскопия**).

### Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо исключить опухоли толстой кишки, а также воспалительные заболевания или дивертикулез толстой кишки. При этом следует обратить особое внимание на наличие у пациента “симптомов тревоги”: снижения массы тела, лихорадки, выраженной анемии.

### Общие принципы лечения

В большинстве случаев у пациентов с ранними (I и II) стадиями заболевания можно ограничиться консервативным лечением.

Необходимым условием является устранение запоров, рекомендуются диета с высоким содержанием пищевых волокон, увеличение потребления жидкости до 1,5—2 л/сут, повышенная двигательная активность. Следует исключить прием алкоголя, острые и соленые блюда.

При I и II стадиях геморроя, а также при выраженном обострении заболевания применяют ЛС, оказывающие вено-тонизирующее и ангиопротективное действие.

**А** Флавоноидная фракция диосмина и гесперидина в микрогранулах внутрь по 500 мг 6 р/сут в течение первых 4 дней, затем 500 мг 4 р/сут в течение последующих 3 дней

Необходимо проведение тщательных гигиенических мероприятий после каждой дефекации, показаны ванночки со слабым раствором **калия перманганата**.

При необходимости усиления послабляющего действия диеты показаны **лактоза** или **Plantaginis ovatae semen**.

**А** Лактулоза внутрь 20 мл 2 р/сут  
или  
Plantaginis ovatae semen внутрь 10 г  
2—3 р/сут

Используются различные ректальные свечи и кремы, содержащие кортикостероиды, анестетики и антибиотики.

#### Схема 1

**С** Трибенозид ректально 400 мг по 1  
свече 2 р/сут  
+  
Лидокаина гидрохлорид ректально  
40 мг по 1 свече 2 р/сут

#### Схема 2

**С** Трибенозид наружно 400 мг по 1 до-  
зе крема 2 р/сут  
+  
Лидокаина гидрохлорид 40 мг по 1  
дозе крема 2 р/сут

При стихании симптомов эти же средства применяют по 1 свече или по 1 дозе крема 1 р/сут.

**С** Преднизолон капронат ректально  
2 мг 2—4 раза **или**  
Лидокаина гидрохлорид ректально  
2 мг 2—4 раза **или**  
α-Пантенол ректально 20 мг 2—4  
раза **или**  
Триклозан 1 мг ректально 2—4 раза

При стихании симптомов эти же средства применяют 2 р/сут 7 дней.

После стихания острых симптомов назначают ЛС, оказывающие противовоспалительное и репаративное действие.

Экстракт и компоненты клеточной стенки различных штаммов *Escherichia coli* по 1 свече 1 р/сут

При неэффективности лечения пациентам с I и II стадиями заболевания показана склеротерапия или лигирование узлов. При III и IV стадиях заболевания с рецидивирующими кровотечениями показана геморроидэктомия.

**Пациентам с острым тромбозом геморроидальных вен при неэффективности консервативного лечения в течение 3 дней (местно лед, 1% гель лидокаина) показана тромбэктомия.**

### Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованным следует признать чрезмерно длительное (в течение нескольких недель) использование кремов или суппозиториев, содержащих кортикостероиды, из-за опасности развития системных побочных эффектов. Неоправданным представляется и излишне активный хирургический подход, когда оперативным вмешательствам подвергаются пациенты с I—II стадией заболевания даже в отсутствие предшествующих попыток обоснованной терапии.

### Прогноз

Дифференцированная тактика ведения пациентов с геморроем опытным коло-

проктологом, применение современных ЛС и оперативных подходов позволяет добиться хороших результатов почти в 100% случаев.

### Литература

1. Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вести, 2001; с. 302—7.
2. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л. *Геморрой. Запоры*. М., 2000.
3. Mehigan B., Monson J., Hartley J. *Stapling procedure for haemorrhoids versus Milligan—Morgan haemorrhoidectomy*. *Lancet*. 2000; 355: 9206—782.
4. Neiger A. *Haemorrhoids — current therapeutic possibilities*. *Coloproctology*. 1982; 1: 42.



## Применение Гепатромбина Г для лечения геморроя

Геморрой относится к широко распространенным заболеваниям, поражающим 25—42% взрослого трудоспособного населения. Поиск новых эффективных средств лечения заболевания имеет большое научное, практическое и экономическое значение.

Перспективным средством для лечения геморроя является флеботропный препарат **Гепатромбин Г**, в состав которого входят гепарин, преднизолон и полидоканол. Гепарин предотвращает коагуляцию крови в варикозных узлах и образование фибринового тромба, оказывает противоотечный и противовоспалительный эффект, способствует регенерации соединительной ткани и ускоряет заживление ран. Преднизолон обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием, уменьшает боль, зуд и жжение. Полидоканол оказывает местное анестезирующее действие, а также вызывает склерозирование варикозных узлов и тромбированных вен. Таким образом, комбинация активных ингредиентов Гепатромбина Г позволяет воздействовать практически на все звенья патогенеза геморроя.

Эффективность и безопасность Гепатромбина Г была подтверждена в клиническом исследовании, включавшем 111 пациентов с I и II стадией острого геморроя, обратившихся в колопроктологический центр Самарского государственного медицинского университета. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка суппозиторий и мази Гепатромбина Г с другими антигеморроидальными препаратами. Исследователи пришли к заключению, что Гепатромбин Г следует считать препаратом выбора для местной терапии острого геморроя, который может использоваться как для профилактики обострений у пациентов с хроническим геморроем, так и в качестве вспомогательного средства в до- и послеоперационном периоде. Вызывая быстрое купирование основных симптомов заболевания, он практически не вызывал побочных эффектов, прекрасно переносился пациентами и был экономически выгоден.

Влияние Гепатромбина Г на заживление ран анального канала после проктологических операций было изучено и в другом исследовании, включавшем 50 больных, перенесших геморроидэкто-



мию. Пациенты основной группы получали мазь Гепатромбина Г, пациенты контрольной группы — мазь Вишневского. В основной группе болевой синдром был менее выражен уже в первые сутки после операции, к четвертому дню больные не нуждались в применении анальгетиков, в то время как в контрольной группе у 24% пациентов сохранялись болевые ощущения, требовавшие введения болеутоляющих средств. Заживление раны первичным натяжением отмечено у 56% пациентов в основной группе и у 40% — в контрольной группе. В целом клинико-цитологическое сравнение показало, что при применении Гепатромбина Г репаративные процессы в ране возникают раньше и у большей части больных, чем при применении мази

Вишневского. Гепатромбин Г по сравнению с традиционной терапией позволяет сократить среднее время лечения в послеоперационном периоде на 2,1 дня. Кроме того, препарат снижает обсемененность раны микрофлорой и хорошо переносится больными.

Другие исследования (Государственный научный центр проктологии МЗ РФ, директор — академик РАМН Г.И. Воробьев; Московский городской консультативно-диагностический центр проктологии, директор — проф. В.Б. Александров) также свидетельствуют, что Гепатромбин Г является перспективным флеботропным средством для лечения заболеваний различной локализации, сопровождающихся тромбозами и тромбофлебитами.

# Трещины заднего прохода

## Указатель описаний ЛС

### Комбинированные ЛС для местного применения:

Акулы печени масло/  
бензокаин

Релиф Адванс 911

### Слабительные ЛС

Plantaginis ovatae semen  
Мукофальк 842

Лактулоза

### Средства, восстанавливающие кишечную флору (пробиотики)

Bactillus штамм IP 5832  
Бактисубтил 742

Bifidobacterium breve,  
Bifidobacterium longum,  
Bifidobacterium infantis,  
Lactobacillus plantarum,  
Lactobacillus casei Lactococcus  
lactis subsp. cremoris, Lactococcus  
lactis subsp. diacetylactis,  
Leuconostoc cremoris,  
Streptococcus thermophilus

Флайс 957

Lactobacillus acidophilus,  
Bifidobacterium, Streptococcus  
faecalis

Линекс 805

Экстракт и компоненты клеточной  
стенки различных штаммов  
Escherichia coli

### Другие ЛС:

Натрия альгинат

Трещина заднего прохода представляет собой болезненную продольную язву на границе слизистой оболочки кишки и кожи.

## Этиология и патогенез

Точная причина образования трещин заднего прохода неясна. В их формировании, вероятно, существенная роль принадлежит запору, при котором слизистая оболочка заднепроходного (анального) канала постоянно травмируется плотными каловыми массами и инфицируется.

Трещины могут возникать при поднятии чрезмерных тяжестей, во время родов, а также при геморрое. Трещины заднего прохода образуются при болезни Крона, при анальном контакте у гомосексуалистов.

## Клинические признаки и симптомы

Типичными клиническими симптомами трещины заднего прохода являются:

- Боль, возникающая после актов дефекации.
- Спазм сфинктера заднего прохода.
- Ректальные кровотечения во время дефекации.

Вместе с тем у части пациентов боль, возникающая при дефекации, и спазм сфинктера заднего прохода выражены нерезко, что может затруднить быструю постановку правильного диагноза.

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Предположить правильный диагноз можно уже на основании характерной симптоматики. Диагноз подтверждается во время **ректального исследования** при легком раздвижении ягодиц (если подробному осмотру трещины не мешает спазм сфинктера).

\* Plantaginis ovatae semen — гидрофильные волокна из оболочки семян подорожника

Для более полного осмотра трещины (для исключения опухоли, полипа толстой кишки, болезни Крона) показано **эндоскопическое исследование толстой кишки**; при необходимости оно проводится с обезболиванием для расслабления сфинктера заднего прохода.

## Дифференциальный диагноз

Необходимо исключить вторичный характер трещины заднего прохода, вследствие опухоли или сифилитического поражения толстой кишки, а также дифференцировать трещины заднего прохода от ссадин слизистой оболочки, возникающих при воспалительных заболеваниях толстой кишки.

## Общие принципы лечения

Чрезвычайно важны мероприятия, направленные на устранение запоров. Для этого применяют пшеничные отруби, лактулозу или *Plantaginis ovatae semen*.

**А** Лактулоза внутрь 40–60 мл/сут или *Plantaginis ovatae semen* внутрь 10 г 2–3 р/сут

Применяют также ЛС, оказывающие противовоспалительное, репаративное и выраженное гемостатическое действие.

**С** Натрия альгинат ректально 0,25 мг 2 р/сут, 7–14 дней или Экстракт и компоненты клеточной стенки различных штаммов *Escherichia coli* местно. Мазь тон-

ким слоем наносится на пораженную зону утром и вечером, а также после каждого акта дефекации

При неэффективности данных мероприятий показано хирургическое лечение: **частичная задняя сфинктеротомия** или **растяжение заднего прохода**.

## Ошибки и необоснованные назначения

Проведение с лечебной целью местных инъекций спирта с новокаином не обосновано из-за опасности развития некроза мягких тканей.

## Прогноз

Обоснованное консервативное лечение, а при необходимости и оперативные вмешательства, проведенные после тщательного обследования пациентов, позволяют добиться выздоровления почти в 100% случаев.

## Литература

1. Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести, 2001; с.302–7.
2. Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. М.: Медпрактика, 2001.
3. Makowiec F., Jehle E.S., Becker H.D., Starling M. Long-term follow-up after transanal advancement flap for perianal fistula in Crohn's disease. Gastroenterol. 1997; 112: 1457.

# Проктит

---

## Указатель описаний ЛС

---

### Глюкокортикоиды:

Флуокортолон

### Другие ЛС:

Натрия альгинат

**Проктит — клинический синдром, связанный с развитием полиэтиологического воспалительного процесса в стенке прямой кишки.**

---

## Этиология и патогенез

---

Возникновение проктита может быть обусловлено большим количеством заболеваний: язвенным колитом, болезнью Крона, кишечными инфекциями, венерическими заболеваниями. Проктит может являться составной частью клинической картины колита, ассоциированного с приемом антибиотиков, или лучевого колита, а также быть следствием трещин прямой кишки, операций по поводу геморроя или парапроктита.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Основными клиническими проявлениями проктита являются:

- тенезмы;
- чувство инородного тела в заднем проходе;
- анальный зуд;
- частые позывы на дефекацию.

При лучевом колите, воспалительных заболеваниях кишки возможно появление кровянистых выделений.

---

## Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз проктита подтверждают при **ректороманоскопии**; при необходимости проводят **биопсию слизистой оболочки прямой кишки** и **бактериологическое исследование мазка** со стенки прямой кишки. Эндоскопическая картина проктита характеризуется сглаженностью сосудистого рисунка, диффузной гиперемией слизистой оболочки, ее контактной ранимостью. При язвенном про-

ктите слизистая оболочка может быть покрыта множеством эрозий и язв.

## Дифференциальный диагноз

В связи со схожестью клинической симптоматики необходимо проведение дифференциального диагноза между проктитом и раком прямой кишки. Недооценка этого обстоятельства, например, при язвенном колите, может способствовать развитию запущенных форм рака.

## Основные принципы лечения

Следует исключить из рациона острые и соленые блюда, а также отказаться от приема алкоголя.

Хороший эффект дает использование лечебных клизм с **отваром ромашки, раствором колларгола**, теплым растительным маслом (36—37°C).

**С** Колларгол ректально в виде лечебной клизмы 50 мл 0,35—0,5% раствора 2 р/сут, 6—7 дней

Используют антимикробные, противовоспалительные и репаративные ЛС.

**С** Нитазол 10 мг

+

Метилурацил ректально по 14—28 мл пены в прямую кишку 2—3 р/сут (после очистительной клизмы) в течение 2—6 нед **или**  
Натрия альгинат ректально 1 свеча 2 р/сут, 7—14 дней **или**  
Метилурацил ректально 50 мг, 7—14 дней

При наличии сопутствующего анального зуда и в отсутствие противо-

показаний применяют кортикостероиды.

**С** Флуокортолон ректально по 1 свече 2 р/сут, до 7 дней

В случае выявления связи возникновения проктита с другими заболеваниями (язвенный колит, дизентерия, сифилис и т.д.) проводят лечение основного заболевания.

## Ошибки и необоснованные назначения

Ошибки в лечении связаны, прежде всего, с ошибочной диагностикой причин проктита и могут вызывать как усугубление основного заболевания, так и развитие лекарственной болезни.

## Прогноз

Прогноз обусловлен природой заболевания, вызвавшего поражение прямой кишки. Так, при кишечных инфекциях прогноз заболевания намного благоприятнее, чем при болезни Крона или НЯК.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. М.: М-Вести. 2001; с. 302—7.
2. Тревис С.П.Л., Тэйлор Р.Х., Масевич Дж.Дж. Гастроэнтерология. С-Пб.: Медицинская литература, 2002.
3. Marts B.C., Longo W.E., Vernava A.M. Patterns and prognosis of *Clostridium difficile* colitis. Dis.Colon. Rectum. 1994; 37: 837—45.

## Одиночная язва прямой кишки

### Указатель описаний ЛС

#### Слабительные ЛС:

Лактулоза

Одиночная язва прямой кишки — заболевание, характеризующееся наличием единичных язвенных дефектов слизистой оболочки прямой кишки, которое клинически проявляется ощущением неполного опорожнения прямой кишки при дефекации и ректальными кровотечениями.

Заболевание чаще возникает у женщин (примерно в 2/3 случаев).

### Этиология и патогенез

Возникновение заболевания объясняют пролапсом слизистой оболочки прямой кишки и ее воспалением вследствие затрудненного опорожнения кишечника при запорах.

↗ см. гл. 38 — “Диарея и запор”.

Иногда язвы образуются из-за того, что для облегчения акта дефекации пациент вводит пальцы в прямую кишку.

### Клинические признаки и симптомы

Одиночные язвы прямой кишки клинически проявляются:

- чувством неполного опорожнения кишки при дефекации;
- ректальными кровотечениями.

Чаще всего подобные симптомы возникают на фоне упорных запоров.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

**Ректороманоскопия** позволяет обнаружить одну или несколько язв. При **эндоскопическом исследовании** для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии с последующим микроскопическим исследованием биоптата. В биоптате из ректальной язвы выявляют характерным образом смыкающиеся

мышечные волокна и умеренные явления фиброза.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Проведение ректороманоскопии с обязательной биопсией и последующее морфологическое изучение полученного материала позволяет дифференцировать данное заболевание от язвенного колита и болезни Крона, а также рака прямой кишки. В отличие от воспалительных заболеваний, при одиночной язве прямой кишки неэффективны кортикостероиды, что также может являться диагностическим критерием. Для окончательного исключения болезни Крона показаны исследования вышележащих отделов кишки (колоно- или ирригоскопия).

---

### Основные принципы лечения

---

Лечение основывается на эффективном устранении запора (введение в рацион продуктов, богатых пищевыми волокнами, прием лактулозы).

**А** | Лактулоза внутрь 20–60  
мл/сут

При установленном диагнозе и неэффективности проводимых лечебных мероприятий целесообразно направление пациентов на консультацию хирурга-проктолога.

---

### Ошибки и необоснованные назначения

---

Местное применение мазей или различных кортикостероидных свечей не оправдано, поскольку язвы прямой кишки не являются первично-воспалительным заболеванием.

---

### Литература

---

1. Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., ред. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М: М-Вести, 2001; с. 325–6.
2. Levine D.S. “Solitary” rectal ulcer syndrome. *Gastroenterol* 1987; 92: 243–53.
3. Mackle E.J., Parks T.G. Solitary rectal ulcer syndrome: aetiology, investigation and management. *Dig Dis* 1990; 8: 294–304.

# Глава 38. Диарея и запор

<b>Неинфекционная диарея</b>	<b>568</b>
<b>Инфекционная диарея</b>	<b>575</b>
<b>Запор</b>	<b>580</b>

Диарея и запор относятся к числу наиболее частых расстройств в клинике внутренних болезней. Так предполагается, что только функциональными запорами страдает до 20% взрослого населения. Учитывая их высокую частоту, они становятся нередкой причиной обращения не только к специалисту-гастроэнтерологу, но к терапевту. Без специального рассмотрения этой проблемы книга по заболеваниям органов пищеварения не могла бы стать полной.

В диагностике и лечении таких пациентов до сих пор допускается много ошибок, особенно на амбулаторном этапе. Для назначения правильного лечения необходимо установить механизм диареи или запора, а также нозологическую форму, в рамках которой развились эти расстройства. Любой случай диареи или запора требует широкого дифференциального диагноза. Антибактериальная терапия у пациентов с острой диареей часто оказывается нецелесообразной. Симптоматические антидиарейные средства благодаря различным механизмам действия могут давать хороший эффект при одном заболевании, и оказаться бесполезными или даже вредными при другом. Выбор ЛС для коррекции запора также может оказаться непростой задачей, с учетом различного механизма их действия, возможных побочных эффектов и формирования зависимости от слабительных средств, что часто недооценивается практикующими врачами. В данной главе представлены наиболее правильные подходы к лекарственным назначениям при синдроме диареи или при запоре и возможные ошибки в их медикаментозной терапии.



## Неинфекционная диарея

**Диарея (понос)** — учащенное, как правило, более 2—3 раз в сутки опорожнение кишечника с выделением жидких или кашицеобразных испражнений.

В клинической практике можно встретиться с исключениями из этого правила. Так, иногда при поносах (например, у пациентов с синдромом мальабсорбции) частота стула не превышает 1—2 раз в сутки, по консистенции стул более жидкий, чем в норме. В то же время стул с частотой до 3—4 раз в сутки, при котором кал остается оформленным, не считается поносом. Отличительным признаком диареи является **увеличение содержания воды в кале** с 60—75% (в норме) до 85—95%. В зависимости от наличия или отсутствия инфекции как этиологического фактора выделяют **инфекционную** и **неинфекционную** формы диареи.

### Этиология и патогенез

Этиологические факторы, вызывающие диарею, весьма разнообразны. Механизмы возникновения неинфекционной диареи могут включать в себя различные звенья:

- увеличение осмолярности кишечного содержимого (например, при приеме лактулозы и солевых слабительных);
- повышение секреции воды и электролитов энтероцитами (при карциноидном синдроме, випоме);
- нарушение процессов пищеварения и всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции);
- нарушения двигательной функции кишечника с ускорением пассажа содержимого (при тиреотоксикозе, синдроме раздраженного кишечника — СРК);
- воспалительную экссудацию (при НЯК, болезни Крона) и др.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Важную роль в диагностике заболеваний, протекающих с синдромом диареи, играет расспрос пациента. Так, для выявления **острой диареи** (продолжительностью до 3 нед) необходимо, в первую очередь, исключить ее инфекционное происхождение, тогда как синдром **хронической диареи** чаще всего имеет **неинфекционную природу**.

Для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с синдромом неинфекционной диареи, применяют многочисленные дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, исследование кала (включая определение концентрации электролитов в кале и его осмолярности), рентгенологические (ирригоскопия) и эндоскопические (ректороманоскопия, колоноскопия) методы исследования.

### Дифференциальный диагноз

Тщательная оценка жалоб пациента (в частности, особенностей болевого синдрома, частоты актов дефекации и характера каловых масс) помогает в ряде случаев установить уровень поражения и разграничить между собой **энтеральные** и **колитические поносы** (см. табл. 38.1)

Заболевания, сопровождающиеся синдромом неинфекционной диареи, достаточно многообразны. Так, нередко хроническая диарея служит проявлением **синдрома**

**Таблица 38.1 Дифференциальный диагноз энтеральных поносов и поносов, связанных с поражениями толстой кишки**

Признаки	Энтеральные поносы	Поносы, связанные с поражением толстой кишки
Частота стула	1—3 раза в сутки	от 3 до 10 раз в сутки и более
Объем стула	Увеличен	Обычно небольшой
Консистенция стула	Водянистый, пенистый	Кашицеобразный со слизью
Примесь крови в кале	Нет	Часто <sup>1</sup>
Лейкоциты в кале	Нет	++ (при колитах)
Потеря массы тела	Выражена	Возможна <sup>1</sup>
Обезвоживание	Возможно	Редко
Боли в животе	В верхней половине	В нижних отделах живота или около — живота пупочной области
Тенезмы	Нет	Часто
Императивные позывы на дефекацию	Нет	Возможны

<sup>1</sup> При органических поражениях

**мальабсорбции**, связанного с нарушением полостного и мембранного пищеварения, а также расстройствами всасывания ингредиентов пищи. Его развитию может способствовать широкий круг причин: операции резекции желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки; заболевания печени, сопровождающиеся нарушением выделения желчных кислот; болезни поджелудочной железы (хронический панкреатит, опухоли, муковисцидоз), протекающие с выраженной недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы; лучевые поражения кишечника, целиакия (глутеновая энтеропатия), лактазная недостаточность, болезнь Уиппла (кишечная липодистрофия), опухоли (лимфомы) тонкой кишки, гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие), эозинофильный гастроэнтерит, синдром вариабельного иммунодефицита, амилоидоз, дивертикулез тонкой кишки и др.

**Синдром мальабсорбции** характеризуется типичными **энтеральными поносами**, отличающимися незначительной частотой (2—3 раза в сутки), большим объемом каловых масс (более 200—300 г в сут-

ки) с неприятным запахом и сопровождающимися болями в околопупочной области. Через некоторое время присоединяются гипопротеинемические отеки, анемия, явления гиповитаминоза (выпадение волос и ломкость ногтей, парестезии, кровоточивость десен, остеопороз), возможно истощение больных. В анализах кала выявляются нейтральный жир (**стеаторея**), мышечные волокна (**креаторея**), крахмал (**амилорея**). Снижение процессов всасывания подтверждается результатами теста с D-ксилозой (выделение в течение 5 ч менее 5 г D-ксилозы после приема 25 г этого углевода), проб с нагрузкой альбумином, меченным <sup>131</sup>I (плоская кривая радиоактивности), метода еюноперфузии.

Обследование пациентов с синдромом мальабсорбции предполагает и выявление заболевания, послужившего причиной развития синдрома. Так, диагностика **хронического панкреатита** строится на определении увеличенной суточной потери липидов с калом (более 7 г в сутки), оценке содержания в кале эластазы и химотрипсина, обнаружении характерной ультразвуковой картины (кисты и кальцинаты в под-

желудочной железе) и типичных данных ЭРХПГ (“цепь озер” или “нитка жемчуга”).

Диагноз **глутеновой энтеропатии** подтверждается с помощью гистологического исследования биоптатов тощей кишки, а также определения повышенного уровня антител к глиадину. **Лактазная недостаточность**, являющаяся наиболее частой формой кишечных энзимопатий и встречающаяся у 10—30% жителей европейских стран, диагностируется на основании анамнестической непереносимости молока и молочных продуктов, а также результатов нагрузочной пробы с лактозой. Количественное определение уровня иммуноглобулинов в крови с последующим более детальным изучением функционального состояния В- и Т-лимфоцитов позволяет распознать различные варианты **синдрома переменного иммунодефицита**.

Рентгенологическое исследование тонкой кишки, УЗИ и КТ органов брюшной полости, дополняемые при необходимости гистологическим и цитологическим исследованием пунктатов костного мозга, помогают верифицировать диагноз **лимфомы тонкой кишки** и установить ее стадию. **Биопсия слизистой оболочки тощей кишки** или **глубокая биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки** с последующим гистологическим исследованием и обнаружением PAS-положительных макрофагов позволяют распознать **болезнь Уиппла**. **Фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки желудка (болезнь Менетрие)**, являющаяся одной из основных причин синдрома экссудативной энтеропатии, диагностируется на основании характерной рентгенологической и эндоскопической картины желудка и обнаружения высокого содержания белка в желудочном соке. **Дивертикулы тонкой кишки**, в большинстве своем протекающие бессимптомно, но способные в ряде случаев приводить к развитию синдрома

мальабсорбции, хорошо выявляются при обычном рентгенологическом исследовании тонкой кишки с контрастной взвесью.

Ряд заболеваний (карциноид, випома, синдром Золлингера—Эллисона, системный мастоцитоз и др.) может стать причиной **секреторной диареи**. Эта форма диареи характеризуется тем, что осмолярность каловых масс соответствует осмолярности плазмы, а также тем, что голодание (в течение 72 ч) не приводит к прекращению диареи. Распознавание заболеваний, послуживших причиной развития секреторной диареи, основывается на выявлении характерных клинических особенностей (например, сочетания диареи с бронхоспазмом и гиперемией кожных покровов при **карциноиде**, наличия множественных гастродуоденальных язв с упорным течением при **синдроме Золлингера—Эллисона**, сочетания диареи с крапивницей, тахикардией и головными болями при **системном мастоцитозе** и др.), обнаружении повышенного уровня гастрина в крови (синдром Золлингера—Эллисона), увеличения экскреции серотонина и его метаболита (5-гидроксииндол-уксусной кислоты) с мочой (карциноидный синдром), повышенного уровня вазоинтестинального пептида (випома) и др.

Рецидивы частого жидкого стула с примесью крови, слизи и гноя (от 4—6 до 10—20 раз в сутки), сопровождающегося болями в животе, потерей массы тела, лихорадкой и анемией, могут быть проявлением **хронических воспалительных заболеваний кишечника (НЯК и болезни Крона)**. Для этих заболеваний характерны различные внекишечные проявления: поражения суставов (в виде моно- или олигоартритов, болезни Бехтерева), глаз (иридоциклит, увеит), кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), полости рта (афтозный стоматит), печени (первичный склерозирующий холангит).

Диагноз НЯК и болезни Крона ставят на основании данных рентгенологического, эндоскопического и гистологического исследований. При оценке их результатов следует иметь в виду, что в случае НЯК поражение начинается с прямой кишки и распространяется в проксимальном направлении, причем изменения оказываются наиболее выраженными в слизистой оболочке, тогда как при болезни Крона поражение кишечника носит сегментарный характер с наиболее частым вовлечением терминального отдела подвздошной кишки, а изменения стенки кишки оказываются трансмуральными и в подслизистой основе бывают более выраженными, чем в слизистой оболочке. Патогномичным гистологическим признаком НЯК служат микроабсцессы крипт, а болезни Крона — эпителиоидноклеточные гранулемы.

Самостоятельными формами хронических воспалительных заболеваний кишечника, протекающих с диареей как ведущим клиническим симптомом, в настоящее время признаны **коллагеновый колит и лимфоцитарный колит**. Каких-либо изменений при колоноскопии у таких пациентов выявить не удастся, и диагноз ставят лишь на основании данных гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки (поэтому раньше эти формы заболевания относили к “микроскопическим колитам”). Для лимфоцитарного колита характерно диффузное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке, для коллагенового колита — субэпителиальное отложение коллагеновых волокон.

Диарея может быть ведущим клиническим симптомом **ишемических поражений кишечника**. В клинической практике встречаются как острые, так и хронические ишемические поражения кишечника, отличающиеся друг от друга по своему клиническому течению. Острые ишемиче-

ские поражения кишечника, обычно обусловленные тромбозом или эмболией ветвей мезентериальных сосудов, характеризуются появлением внезапных (часто схваткообразных) болей в животе, жидким стулом с примесью темно-алой крови. В последующем может развиваться некроз стенки кишки с картиной непроходимости кишечника, перитонита и системных расстройств кровообращения. Хронические ишемические поражения кишечника протекают с классическими приступами брюшной жабы, продолжающимися в течение нескольких часов, а также хронической диареей. Диагноз поражения сосудов кишечника подтверждают с помощью ангиографии и доплерографии.

Диарея не относится к числу наиболее частых симптомов рака прямой и толстой кишки. В то же время у некоторых пациентов с **колоректальным раком** диарея оказывается основным, а иногда и единственным симптомом заболевания. Диарея (в типичных случаях с примесью крови) носит обычно парадоксальный характер, поскольку возникает при сужении просвета кишечника, т.е. оказывается вариантом ложных поносов. Диагноз опухоли подтверждают при ректальном пальцевом исследовании, а также результатами ирригоскопии или колоноскопии с прицельной биопсией, определения раково-эмбрионального антигена.

Диарея может развиваться при приеме различных **ЛС**: антибиотиков, хенодезоксихолевой кислоты, антацидов, содержащих соли магния, препаратов железа и др. Наиболее тяжелым поражением кишечника, обусловленным приемом ЛС, протекающим с тяжелой диареей и лихорадкой, служит псевдомембранозный колит. Он является вариантом инфекционной диареи и вызван микроорганизмами *Clostridium difficile*, усиленно размножающимися при лечении некоторыми антибиотиками. При приеме НПВС

может отмечаться возникновение энтеропатии, ассоциированной с приемом НПВС, или колита, ассоциированного с приемом НПВС. Применение ряда других ЛС (хлорида калия, цитостатиков, флуцитозина, D-пенициллина, препаратов золота, наперстянки, эрготамина и т.д.) сопровождается в ряде случаев развитием эрозивных или ишемических форм поражений кишечника, также протекающих с диареей.

Часто в основе возникновения диарейного синдрома лежат функциональные нарушения. Эту форму заболевания относят к **функциональной диарее** или же рассматривают в рамках **СРК**. Диагноз функциональной диареи ставят методом исключения, при этом необходимо проведение тщательного обследования пациентов (по крайней мере первичного) с обязательным выполнением клинических и биохимических анализов крови, анализа кала (в том числе, бактериологического), колоноскопии.

В то же время целый ряд клинических признаков позволяет сделать предположение о функциональной природе диареи уже при расспросе пациента. Характерным для них является прежде всего отсутствие диареи в ночное время. Стул (жидкий или кашицеобразный) с частотой 2—4 раза в сутки отмечается у таких пациентов преимущественно в утренние часы, как правило, после завтрака. Поскольку усиленная перистальтика кишечника, лежащая в основе возникновения данной формы диареи, обычно сочетается с повышенным газообразованием, позывы на дефекацию у таких пациентов носят нередко императивный характер, что нашло отражение в термине “синдром утренней бури”.

Обращают также на себя внимание многообразие клинической картины (частое сочетание диареи с головными боля-

ми, болями в крестце, вазоспастическими реакциями, расстройствами мочеиспускания, жалобами на ощущение кома при глотании, невозможность спать на левом боку, неудовлетворенность вдохом и т.д.), четкая связь ухудшения самочувствия с нервно-психическими факторами, несоответствие между обилием жалоб и хорошим общим состоянием больных, отсутствие так называемых симптомов тревоги (примеси крови в кале, лихорадки, выраженной потери массы тела, анемии и увеличение СОЭ).

Наконец, в клинической практике может наблюдаться так называемая **искусственно вызванная диарея**, которая встречается чаще всего у женщин молодого и среднего возраста и возникновение которой бывает связано с самостоятельным скрытым приемом слабительных ЛС с целью снижения массы тела. В диагностике этого вида диареи помогают эндоскопическое исследование (например, обнаружение **меланоза кишечника** — темной окраски слизистой оболочки, обусловленной приемом слабительных группы антрахинонов), определение осмолярности кала, беседа с родственниками пациента, иногда консультация психиатра.

Таким образом, синдром неинфекционной диареи может быть обусловлен широким кругом заболеваний. Тщательный анализ предрасполагающих факторов и конкретных ситуаций, в которых появились кишечные расстройства, учет сопутствующих клинических симптомов, применение дополнительных, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяют правильно установить природу заболевания, послужившего причиной развития диареи, и назначить адекватное лечение.

Алгоритм диагностического поиска при синдроме хронической диареи представлен на **странице 573**.

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА****при хронической диарее**

Исключить:

- Причины острой диареи
- Лактазную недостаточность
- Предшествующие операции на органах ЖКТ
- Паразитарные инфекции
- Прием ЛС

Лейкоциты в кале, анализ кала для выявления скрытой крови, сигмоскопия с биопсией, ирригоскопия

Патология

Воспалительные  
заболевания  
кишечника, рак

Норма

Электролиты в кале,  
осмолярность, суточный  
объем, определение жира

Повышение осмолярности

Нормальная или сниженная  
осмолярность

Стеаторея

Нет стеатореи

Нормальная  
масса  
кала

Полифекалия  
Более 1000 мл

Синдром мальабсорбции,  
недостаточность  
внешнесекреторной функции  
поджелудочной железы.  
Синдром избыточного роста  
бактерий

Лактазная  
недостаточность,  
прием  
слабительных ЛС

СРК

Секреторная  
диарея, прием  
слабительных

## Общие принципы лечения

Лечение диареи при синдроме мальабсорбции определяется тем заболеванием, которое послужило причиной его развития. Так, при хроническом панкреатите с недостаточностью внешнесекреторной функции применяют **ферментные препараты**. При целиакии назначают аглютеновую диету с исключением продуктов, приготовленных из пшеничной и ржаной муки, овсяной крупы и ячменя. При дивертикулите и болезни Уиппла проводят терапию антибиотиками, при переменном иммунодефиците используются **препараты иммуноглобулина** и т.д.

Симптоматическая коррекция метаболических нарушений предполагает внутривенное введение белковых гидролизатов, жировых эмульсий, растворов глюкозы и электролитов, прием витаминов и микроэлементов.

При невозможности оперативного лечения карциноида, виомы, синдрома Золлингера—Эллисона консервативная терапия этих заболеваний сводится к назначению **аналогов соматостатина**.

Основными ЛС, применяемыми для лечения болезни Крона и язвенного колита, являются **кортикостероиды** и **препараты 5-аминосалициловой кислоты**. В случаях, резистентных к кортикостероидам, могут быть использованы **азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, инфликсимаб**.

Лечение ишемических поражений тонкой и толстой кишки включает применение вазодилатирующих ЛС, проведение реваскуляризирующих операций или (при возникновении осложнений) резекции пораженного участка кишечника и проведение различных хирургических вмешательств (энтерэктомии, шунтирования, баллонной ангиопластики).

Наиболее эффективным препаратом для лечения функциональной диареи является в настоящее время лоперамид,

тормозящий перистальтику кишечника, повышающий тонус сфинктера заднего прохода и тормозящий процессы секреции в кишечнике.

При острой диарее различного генеза можно применять препарат с адсорбирующими свойствами — аттапульгит. Связывая бактерии и их токсины, он приводит к уменьшению интоксикации и нормализации кишечной флоры. Благодаря выраженному вяжущему эффекту, аттапульгит уменьшает воспаление слизистой оболочки кишечника. Он также способствует уплотнению каловых масс, уменьшению числа дефекаций при диарее и устранению спазмов гладкой мускулатуры кишечника.

Схемы фармакотерапии, ошибки и необоснованные назначения, прогноз конкретных заболеваний, сопровождающихся диареей, представлены в соответствующих главах.

## Литература

1. Логинов А.С., Парфенов А.И. *Болезни кишечника*. М., 2000.
2. Циммерман Я.С. *Хронический запор. Диарея*. Пермь, 1999.
3. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Склянская О.А. *Синдром диареи*. М., 2002.
4. Fine K.D. *Diarrhea*. In: Feldman M., et al., editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo. 1998; v. 1, p. 128—52.
5. McQuaid K.R. *Diarrhea*. In: Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A., editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 38th ed. Stamford: Appleton & Lange. 1999; p. 546—52.
6. Riley S.A. *Maldigestion and malabsorption*. In: Feldman M., et al., editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo. 1998; v. 2, p. 1501—22.

# Инфекционная диарея

## Указатель описаний ЛС

### Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин	718
Доксициклин	
Кларитромицин	787
Фромилид	961
Ко-тримоксазол	791
Ципрофлоксацин	998
Цифран	1001
Эритромицин	1006

**Инфекционная диарея** — диарея, обусловленная бактериальной, вирусной или паразитарной инфекцией.

Клиническая картина инфекционного заболевания варьирует от легкой тошноты и незначительного послабления стула до тяжелого септического течения с высокой лихорадкой, ознобом и тяжелой диареей. Наиболее тяжелые случаи диареи наблюдаются у ослабленных и пожилых больных.

## Классификация

Инфекционная диарея может быть классифицирована по **этиологическому фактору**, по **механизму действия инфекционного агента** и по **степени тяжести**. Степень тяжести заболевания может быть легкой (при этом активность пациента не изменяется), средней (с изменением повседневной активности пациента, но с сохранением его дееспособности) и тяжелой. В данном случае пациент вынужден соблюдать палатный или постельный режим.

## Эпидемиология

Достоверных данных о частоте инфекционной диареи и спектре возбудителей не существует, так как в большинстве случаев заболевания больные не обращаются к врачу.

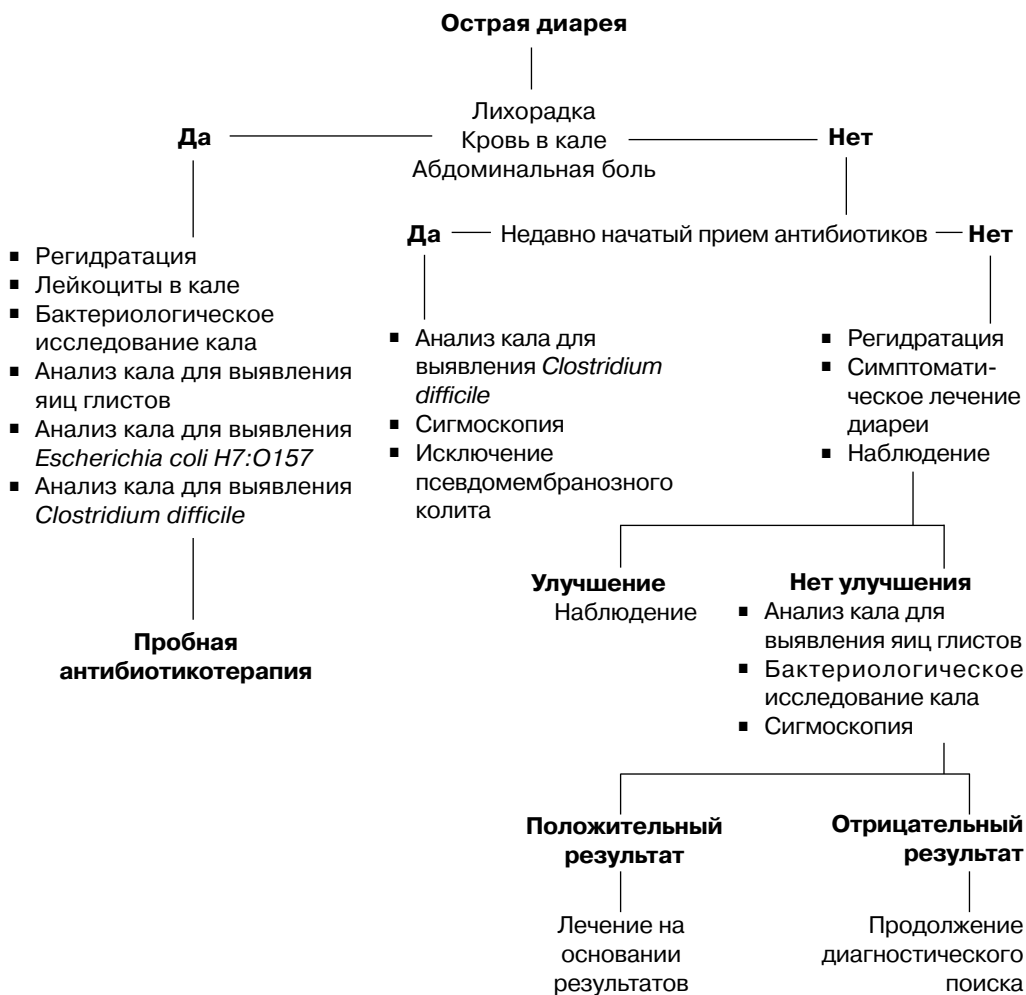
## Этиология и патогенез

Этиологическим фактором развития острой инфекционной диареи могут быть бактерии (энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli* — ETEC, *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* и другие *E. coli*), вирусы (*Norwalk*, *Rotavirus*) и простейшие (*Lambia intestinalis*, или *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli*).



## АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ

пациентов с острой диареей



В желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) возбудитель попадает почти всегда с зараженными продуктами питания или водой. Резервуаром возбудителей служат домашние животные и человек.

ЖКТ человека постоянно контактирует как с непатогенными (составляющими нормальную микрофлору кишечника), так и с патогенными (представляющими опасность для человека) микроорганиз-

мами. Патогенность микроорганизма обуславливается наличием **факторов вирулентности**:

- адгезинов — лектиноподобных молекул, обеспечивающих адгезию бактерий к микроворсинкам кишечника;
- инвазинов — белков бактериального происхождения, способствующих инвазии путем изменения функций цитоскелета эпителиальных клеток;

- цитотоксинов, вызывающих гибель клеток хозяина;
- энтеротоксинов, действующих на механизмы ионного обмена в энтероцитах.

Преобладание одного из факторов вирулентности определяет патогенез заболевания. Острые бактериальные инфекции можно условно разделить на две большие группы: **токсигенного типа**, при котором основную роль в патогенезе играет **энтеротоксин**, и **инвазивного типа**, при котором главным является проникновение бактерии внутрь клетки.

### Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина в значительной степени зависит от типа возбудителя, локализации инфекционного процесса, а также общего состояния пациента. Наряду с неспецифическими симптомами, такими как тошнота, рвота, повышение температуры тела при поражении тонкой кишки развивается диарея, как правило, **большого объема зловонным стулом зеленоватого цвета**. Примесь крови возможна при инвазивном характере инфекции, как правило, с поражением толстой кишки.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Сделать предположение об инфекционной природе развившейся у пациента диареи позволяет подробный сбор анамнеза, в частности эпидемиологического. К факторам риска заражения кишечной инфекцией относится недавнее путешествие (так называемая диарея путешественников), причиной которой в большинстве случаев становится *ETEC*. Помимо

этого причиной развития диареи во время или после путешествий могут послужить экзотические возбудители.

Фактами, которые должны насторожить врача, являются употребление необычных продуктов, в особенности морской рыбы (которая часто не подвергается горячей обработке), посещение мест общественного питания, банкетов и пикников. Следует иметь в виду, что гомосексуалисты также подвержены более частому развитию кишечных инфекций, причем вызванных нестандартным возбудителем (*Treponema pallidum* и *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia spp.*, *Herpes zoster*). У пациентов данного контингента часто развивается характерный проктит, получивший название “синдром кишки гомосексуалиста”. При развитии диареи у пациентов этой же группы, наряду с наркоманами, всегда нужно помнить о возможности развития оппортунистической инфекции в рамках СПИДа на фоне ВИЧ-инфекции.

Пребывание в стационаре и использование антибиотиков являются предопределяющими факторами для развития **ассоциированной с приемом антибиотиков диареи**, вызванной *Clostridium difficile*.

Наличие диареи, лихорадки и крови в кале должно всегда настораживать врача. Такие кишечные инфекции чаще всего вызываются **инвазивными микроорганизмами**, локализуются преимущественно в толстой и прямой кишке, что обуславливает **не столько увеличение объема каловых масс, сколько изменение частоты и характера дефекации**. В данном случае логично предположить у пациента инфекцию, вызванную штаммами *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia spp.* и определенными штаммами *Salmonella spp.*

Диарея без повышения температуры тела и появления крови в каловых массах

вызывается **неинвазивными микроорганизмами, выделяющими токсины**. Так как в этом случае поражаются преимущественно верхние отделы ЖКТ, то для клинической картины характерны значительная потеря жидкости, водянистый стул большого объема. Возможны также гастроэнтеритические варианты, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Наиболее частыми возбудителями подобного рода инфекций становится *ETEC*, *Staphylococcus spp.*, а также один из самых опасных — *Vibrio cholerae*. Возможности для подтверждения диагноза в данном случае крайне ограничены, общий анализ кала подтверждает отсутствие воспалительного и инвазивного процесса.

### Дифференциальный диагноз

Крайне сложно отличить возникновение или обострение хронических **воспалительных заболеваний кишечника** от инфекционного поражения кишки, поэтому некоторые клиницисты советуют практически при любом обострении НЯК или болезни Крона проводить дифференциальную диагностику с кишечными инфекциями.

### Общие принципы лечения

Главным принципом лечения диареи является **регидратация** — возмещение потерянного объема жидкости. При недоступности промышленно приготовленных растворов можно рекомендовать больным использование растворов собственного приготовления (8 чайных ложек сахара, 1 чайная ложка столовой соли, сок 2 апельсинов или грейпфрутов и вода до 1 л, принимать по стакану каждый час). Кроме того, пациенту рекомендуют воздержаться от обильного приема пищи, не употреб-

лять продукты, усиливающие перистальтику, в частности молоко и кофе. В качестве симптоматического средства возможно применение препаратов, замедляющих двигательную активность ЖКТ, — **лоперамида**. Однако прием лоперамида противопоказан при высокой температуре тела, наличии крови и лейкоцитов в кале, т.е. при подозрении на инвазивный характер инфекционного агента. Показания к применению **антибиотиков** при кишечных инфекциях ограничиваются применением лишь у пациентов следующих категорий: кишечная инфекция, вызванная инвазивными бактериями, в особенности у пациентов с ослабленным иммунитетом, у лиц пожилого возраста, при тяжелом соматическом состоянии, а также у пациентов с искусственными клапанами сердца и при персистирующей паразитарной инфекции. Больным с нормальным, не измененным иммунитетом антибиотики назначают лишь в случае тяжелой или затяжной диареи.

Препаратами выбора для эмпирического лечения являются **фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин)**, которые применяют на протяжении одного или трех дней. Однако если бактериологические или эпидемиологические данные позволяют врачу сделать предположение о конкретном возбудителе, рекомендованы следующие схемы лечения.

#### При шигеллезе

**С** Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 р/сут, курс 3 дня

#### При паратифозной инфекции

**С** Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 р/сут, курс 3 дня **или**  
Амоксициллин внутрь 750 мг 4 р/сут, курс 14 дней **или**  
Ко-тримоксазол внутрь 960 мг 2 р/сут, курс 14 дней

**При других сальмонеллезах**

**С** Ципрофлоксацин внутрь 500 мг  
2 р/сут, курс 3 дня **или**  
Амоксициллин внутрь 750 мг  
4 р/сут, курс 14 дней **или**  
Ко-тримоксазол  
внутри 960 мг 2 р/сут, курс 14  
дней

**При камбилобактериозе**

**С** Эритромицин внутрь 250 мг  
4 р/сут, курс 5 дней **или**  
Кларитромицин внутрь 250 мг  
4 р/сут, курс 5 дней

**При иерсиниозе**

**С** Доксциклин внутрь 200 мг  
1 р/сут 1-й день, затем 100 мг  
1 р/сут 4 дня **или**  
Ко-тримоксазол  
внутри 960 мг 2 р/сут, курс 5 дней  
**или**  
Ципрофлоксацин внутрь 500 мг  
2 р/сут, курс 3 дня

Длительность антибактериальной терапии зависит в большой степени от клинической картины заболевания.

**Ошибки и необоснованные назначения**

Антибактериальная терапия показана при холере, шигеллезе, сальмонеллезе

(возбудитель *S. (para)typhi*) и в случаях диареи с половым путем заражения (гонорея, сифилис, хламидиоз, простой герпес). Даже если диарея вызвана *Salmonella spp.* (не *S. (para)typhi*), *Campylobacter jejuni*, *Yersinia spp.*, *E. coli* O157:H7, антибиотики назначают лишь при тяжелом ее течении. При диарее легкой и средней степени тяжести **не требуются антибактериальные препараты**, которые не сокращают ни сроки диареи, ни сроки выделения возбудителя в кале.

**Прогноз**

Прогноз зависит от общего состояния пациента и возбудителя диареи.

**Литература**

1. Aranda-Michel J., Giannella R.A. Acute diarrhea: a practical review. *Am. J. Med.* 1999; 106:670—6.
2. DuPont H.L., et al. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am. J. Gastro.* 1997; 92: 1962—75.
3. McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *C. difficile* carriage and *C. difficile* associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 678—4.
4. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* infection. *An. Rev. Med.* 1998; 49: 375—90.

# Запор

## Указатель описаний ЛС

### Слабительные ЛС:

Plantaginis ovatae semen	
Мукофальк	842
Глицерол	761
Касторовое масло	784
Лактулоза	
Магния сульфат	813
Морская капуста	
Сенны листья	

### Спазмолитики:

Тримебутин

### Прокинетики:

Метоклопрамид	827
Тегасерод	

### Препараты, содержащие желчь:

Лиофилизированная желчь

**Запор** — состояние, проявляющееся урежением актов дефекации до двух раз в неделю или менее и (или) выделением твердых каловых масс, сопровождающееся ощущением напряжения при дефекации.

Запор также характеризуется уменьшением суточной массы кала, хотя этот показатель весьма различается в зависимости от социально-экономических и региональных условий. В разных популяциях населения существенно различается и нормальный ритм дефекации. Согласно данным эпидемиологических исследований, в развитых странах хроническими запорами страдают до 40% населения, причем их частота существенно возрастает в старших возрастных группах.

## Этиология и патогенез

Важнейшее значение для правильного понимания характера запора у конкретного пациента имеет выяснение его причины. Условно причины запора можно разделить на три группы.

### Частые причины запора.

- Диета с низким содержанием растительных волокон.
- Пожилой возраст.
- Низкая двигательная активность.
- Беременность.

### Менее частые причины запора.

- Заболевания аноректальной зоны (стриктуры, выпадение слизистой оболочки, трещины и т.д.).
- Прием определенных ЛС (алюмосодержащие антациды, препараты железа, антихолинергические препараты, опиаты и т. д.).
- Непроходимость кишечника (опухоль, псевдообструкция).
- Нейрогенная анорексия.

### Редко встречающиеся причины запора.

- Метаболические и эндокринные нарушения (гипотиреоз, гипокалиемия, гиперкальциемия, порфирия, отравление свинцом и т. д.).

**АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ****больных с запорами**

Запор — затрудненная, редкая (2 раза в неделю или реже) дефекация с ощущением неполного опорожнения кишечника

**Особенности питания**

- Низкое содержание в рационе не перевариваемой клетчатки
- Малое количество жидкости
- Употребление термически обработанной пищи

**Да**

Коррекция диеты

**Нет**

Сопутствующие заболевания (СД, гипотиреоз, гиперкальциемия, неврологические нарушения, психические расстройства)

Прием медикаментов (опиаты, психотропные средства, блокаторы Са<sup>++</sup> каналов, противосудорожные препараты)

**Да**

Лечение основного заболевания

**Нет**

Проведение ирригоскопии

**Да**

По возможности, отмена препарата или замена его препаратом другой группы

**Наличие патологических изменений****Нет**

Функциональный запор

Проведение массажа по кишке с радиоактивной меткой в течение пяти дней

Замедление эвакуации менее 80% радионуклида за этот период

**Да**

Нарушение пропульсивной активности толстой кишки

- Коррекция диеты
- Слабительные, увеличивающие объем каловых масс
- Осмотические слабительные
- Слабо абсорбируемые диолигосахара
- Прокинетики
- Субтотальная колэктомия с илеоректальным анастомозом

**Нет**

Изменения аноректальной области

**Да**

Дивертикулы

- Коррекция диеты
- Слабительные, увеличивающие объем каловых масс
- Осмотические слабительные
- Слабо абсорбируемые диолигосахара
- Прокинетики

Болезнь Гиршпрунга

Опухоли, суживающие просвет

Хирургическое лечение

Подбор терапии осуществляется в специализированных учреждениях (формирование биологической обратной связи, аноректальная миотомия)

- Неврологические нарушения (церебральные заболевания, поражение спинного мозга, вегетативная нейропатия, миопатия и т. д.)
- Склеродермия.

Важнейшее значение в природе запоров имеют **нарушения нормальной перистальтики кишки**. К запору приводят как снижение активности пропульсивных сокращений гладких мышц кишки, так и неупорядоченная избыточная активность ее локальных сегментов. Определенное значение имеет и снижение чувствительности рецепторного аппарата кишки, приводящее к ее растяжению и нарушению нормального прохождения каловых масс. Вследствие нарушенного пассажа длительный контакт кала и слизистой оболочки толстой кишки сопровождается дегидратацией и уплотнением кишечного содержимого, что также ухудшает возможности его транзита.

### Клинические признаки и симптомы

Основными клиническими проявлениями хронического **функционального запора** являются следующие симптомы (либо их сочетание), проявляющиеся в течение по крайней мере 12 недель, непрерывно или дискретно (**Римские критерии II**):

- Затруднение при более 1/4 дефекаций.
- Вздутие живота или твердый кал при более 1/4 дефекаций.
- Чувство незавершенности эвакуации при более 1/4 дефекаций.
- Мануальная помощь при осуществлении более 1/4 дефекаций (“пальцевая” эвакуация).
- Менее 3 дефекаций в неделю.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Первичный сбор анамнеза.

- Исключение наиболее частой причины: недостаточного количества пищевых волокон в рационе.
- Исключение влияния приема ЛС (антагонисты кальция, опиаты и т. д.).
- Выявление “симптомов тревоги” (потеря массы тела, наличие крови в кале).

Клиническое обследование включает.

- Пальпацию брюшной полости (опухоли кишки).
- Ректальное исследование (геморрой, выпадение слизистой оболочки прямой кишки, трещины прямой кишки, анальная опухоль).

Лабораторно-инструментальные исследования.

- Развернутый клинический анализ крови, анализ кала для выявления скрытой крови (выявление “симптомов тревоги”: анемия, увеличение СОЭ, положительная реакция Вебера).
- При необходимости — биохимические анализы крови и определение уровня гормонов в крови (исключение гиперкальциемии, гипокалиемии, гипотиреоза и т. д.).

При недавно возникшем запоре (менее 6 мес), при возрасте пациента старше 40 лет, наличии “симптомов тревоги” проводят следующие инструментальные исследования.

- Ректороманоскопия (внутренний геморрой, трещина заднего прохода, свищи, опухоль прямой кишки и т. д.).
- Колоно- или ирригоскопия (исключение дивертикулов, опухолей и других изменений более проксимальных отделов толстой кишки).

- В отсутствие изменений толстой кишки — рентгеновское исследование тонкой кишки (болезнь Крона, дивертикулы, опухоли и т. д.).
- При показаниях для оценки состояния других органов брюшной полости: проведение УЗИ, КТ, ЭГДС.

Редко назначаемые (при затруднении в диагностике) исследования.

- Исследование двигательной функции толстой кишки (при инертной толстой кишке).
- Ректальная манометрия (при нарушениях дефекации).

## Дифференциальный диагноз

Важнейшей задачей является своевременное исключение органической причины заболевания, прежде всего опухоли кишки. Клинические проявления, характерные для функциональных запоров, могут маскировать течение воспалительных заболеваний кишки, дивертикулеза.

Требуется исключение патологических изменений других органов и систем (почечная недостаточность, гипотиреоз и т. д.). При «симптомах тревоги» (ректальные кровотечения, анемия, лихорадка, потеря массы тела) необходимо немедленное и подробное клиническое обследование пациента.

## Общие принципы лечения

Лечение запора основывается на устранении вызывающей его причины. При запоре, возникающем вследствие заболеваний кишки и системных заболеваниях, назначают соответствующее лечение. При функциональном запоре важнейшим принципом лечения пациентов

является изменение их привычек питания — увеличение приема пищевых волокон и потребления жидкости до 1,5—2 л в сутки. Необходимо учитывать, что увеличение содержания пищевых волокон в рационе (особенно у пожилых людей) во избежании развития метеоризма следует проводить постепенно.

В качестве источника пищевых волокон наиболее целесообразно использование пшеничных отрубей, которые желательно добавлять в кашу или суп. Отруби предпочтительно должны быть грубого помола. Употребление хлеба из муки грубого помола, фруктов и овощей, содержащих большое количество клетчатки, также необходимо.

Кроме изменения характера питания пациенты, страдающие запором, должны избегать малоподвижного образа жизни, длительного сидения. Пациенту следует объяснить, что для дефекации желательно установить определенное время и избегать чрезмерного растяжения кишки, не игнорируя позывы на дефекацию; вредно и длительно тужиться, находясь долгое время в туалете. Очень важно убедить пациента отказаться от бессистемного приема слабительных ЛС и частой постановки очистительных клизм.

При плохой переносимости отрубей и других растительных волокон, при функциональных запорах возможно длительное применение слабительных ЛС, вызывающих увеличение объема каловых масс.

**С** *Plantaginis ovatae semen* внутрь 10 г  
2—3 р/сут **или**  
*Морская капуста* внутрь S —  
1 чайная ложка 1 р/сут

Длительное время можно принимать **лактолозу** — слабительное ЛС с осмотическим действием. Синтетический дисахарид, не гидролизующийся в тонкой



кишке, поступает в толстую кишку, где под воздействием микробной флоры расщепляется с образованием низкомолекулярных органических кислот, что приводит к снижению рН кишечной среды. Помимо увеличения осмотического давления ЛС способствует увеличению объема каловых масс.

**А** | *Лактулоза внутрь 20 мл 2—3 р/сут*

Хорошо зарекомендовал себя при лечении функциональных запоров препарат **макроголь**. Попадая в кишку, макроголь-4000 за счет образования водородных связей с молекулами воды вызывает увеличение объема каловых масс, а также их разжижение. При этом ЛС, обладая большой молекулярной массой, не всасывается и не метаболизируется. К достоинствам препарата относятся отсутствие привыкания к его действию и способность восстановления естественных позывов к дефекации.

**А** | *Макроголь внутрь 10—20 г/сут, растворив в воде*

Солевые осмотические слабительные (**магния сульфат, натрия сульфат**) должны применяться лишь кратковременно для подготовки к исследованию толстой кишки, в противном случае они могут вызвать выраженные электролитные нарушения, тяжелые диспепсические проявления.

**С** | *Магния сульфат внутрь 30 г, растворив в теплой воде (для подготовки к ирригоскопии)*

Не следует так же длительно применять растительные слабительные ЛС раздражающего действия — антрагли-

козиды (**производные сенны, ревения, крушины**). Вещества, образующиеся из их главного действующего компонента эмодина, воздействуют на окончания нервных волокон, контролирующей тоническую и сократительную функции кишки. При длительном применении эти ЛС способны вызывать крайне нежелательные последствия — от формирования инертной толстой кишки и более частого развития аллергических реакций до повышенного риска развития рака толстой кишки. Однако кратковременное применение этих препаратов (например, в послеоперационный период) может быть оправданным.

**С** | *Масло касторовое внутрь 25 мл на прием **или**  
Сенны листья внутрь 30—60 мг  
1 р/сут на ночь*

Слабительные ЛС, размягчающие каловые массы, можно принимать лишь ограниченное время (с учетом их отрицательного воздействия на всасывание и метаболизм витаминов, а также возможное развитие нарушений водно-электролитного баланса).

**С** | *Глицерол  
1 свеча 1 р/сут*

Поскольку энкефалины естественно-го происхождения играют важную роль в нормальном регулировании двигательной функции пищеварительного тракта, использование синтетического энкефалинергического агониста **тримебутин** у пациентов с функциональным запором может оказаться эффективным.

**А** | *Тримебутин внутрь 100 мг  
3 р/сут, 3—4 нед*

При гипомоторной дискинезии толстой кишки хороший эффект могут оказать прокинетики — **метоклопрамид**.

**А** | Метоклопрамид внутрь 10 мг 3 р/сут, 2 нед

Агонист 5НТ<sub>4</sub> рецепторов серотонина **тегасерод** приводит к усилению секреции и двигательной функции кишки.

**А** | Тегасерод внутрь 6 мг 2 р/сут, 3—4 нед

При функциональных запорах эффективными могут оказаться ЛС, дающие желчегонный эффект и содержащие желчные кислоты (за счет усиления секреторной и двигательной активности ЖКТ).

**С** | Лиофилизированная желчь внутрь 20 мг 3 р/сут (после еды)

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вести, 2001.
2. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. *Гастроэнтерология (справочник)*. М.: Русский врач, 1998.
3. Camilleri M. *Clinical subgroups of chronic constipation*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 31 Suppl 3: 253—4.
4. Read N.W. *The relationships between colonic motility and transport*. *Scand. J. Gastroenterol*. 1984; 19: 35—42.
5. Sounders D.R., Sillery J., Rachmilewitz D. *Effect of bisacodyl on the structure and function of rodent and human intestine*. *Gastroenterology*. 1977; 72: 849—56.
6. Shiller L.R. *Review article: the therapy of constipation*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 6: 749—63.

## Глава 39. Желудочно-кишечные кровотечения

### Указатель описаний ЛС

#### Антибактериальные ЛС:

Неомицин 854

#### Антисекреторные ЛС

Омепразол 869

*Гастрозол* 754

*Омес* 868

*Ромесек* 918

*Ультоп* 947

Ранитидин 904

Фамотидин 953

#### Гормоны и их аналоги:

Вазопрессин\*

Триглицил-вазопрессин\*

#### ЛС с осмотическими свойствами

Лактулоза

Острые желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) могут быть осложнением многих заболеваний. По разным данным, их частота составляет 50—150 на 100 000 населения в год. Ежегодно в США они являются причиной более 300 000 случаев госпитализации. У мужчин ЖКК встречаются вдвое чаще, чем у женщин. В зависимости от выраженности клинических проявлений ЖКК могут быть явными или скрытыми. С учетом некоторых различий, касающихся диагностической и лечебной тактики, принято выделять кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не связанные с варикозно-расширенными венами пищевода, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, а также кровотечения из тонкой и толстой кишки.

## Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, не обусловленные варикозным расширением вен пищевода

### Эпидемиология

На долю кровотечений из верхних отделов ЖКТ приходится до 90% всех ЖКК. Их клиническая значимость обуславливается еще и тем, что смертность при этих кровотечениях на протяжении последних лет устойчиво сохраняется на уровне 10%.

### Этиология

Наиболее частыми причинами кровотечений из верхних отделов ЖКТ являются язвенная болезнь (в 37—53% случаев), эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки (7—22%), эзофагит и пептические язвы пищевода (4—15%). У 70% пациентов пожилого возраста, поступающих с острыми эрозивно-язвенными ЖКК, последние бывают обусловлены приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В 3—4% случаев кровотечения бывают вызваны доброкачественными и злокачественными опухолями желудка и двенадцатиперстной кишки, а примерно у 3% пациентов они оказываются проявлением синдрома Маллори—Вейсса — узких линейных надрывов слизистой оболочки кардиальной части, возникающих при тяжелой рвоте (например, у алкоголиков или при токсикозе беременных).

Редкими причинами кровотечений из верхних отделов ЖКТ служат дисплазия сосудов желудка и двенадцатиперстной кишки, разрыв аневризмы аорты (чаще в двенадцатиперстную кишку),

туберкулезные и сифилитические язвы желудка, болезнь Менетрие, инородные тела желудка, опухоли поджелудочной железы (вирсунгоррагия), повреждения желчных протоков или разрыв сосудистых образований печени (гемобилия), нарушения свертывающей системы крови (например, при фульминантной печеночной недостаточности, тромбоцитопенические состояния при остром лейкозе или цитостатической терапии) и др.

### Клинические признаки и симптомы

Ведущими клиническими проявлениями, или прямыми симптомами, кровотечений из верхних отделов ЖКТ служат кровавая рвота — рвота кровью или рвота с примесью крови к рвотным массам (гематемезис) и/или черный дегтеобразный стул (мелена).

Кровавая рвота наблюдается, как правило, в тех случаях, когда объем кровопотери превышает 500 мл, и обычно всегда сопровождается меленой. При высоко расположенных источниках кровотечения (например, пептическая язва пищевода) кровавая рвота может развиваться и при относительно небольшом по объему кровотечении. Сочетание кровавой рвоты и мелены свидетельствует о большем объеме кровопотери, чем при изолированной мелене или только кровавой рвоте.

Цвет рвотных масс определяется локализацией источника кровотечения и темпами его развития. Для артериального пищеводного кровотечения характер-

на рвота с примесью неизмененной крови к рвотным массам. При желудочном кровотечении за счет образования хлорида гематина (продукта взаимодействия гемоглобина с соляной кислотой) рвотные массы приобретают вид кофейной гущи. У больных с гипо- и ахлоргидрией (например, при раке желудка), а также профузном желудочном кровотечении в рвотных массах возможна примесь алой крови.

Мелена часто сопутствует кровавой рвоте, но может возникать и без нее. Мелена характерна для кровотечения из двенадцатиперстной кишки, однако может наблюдаться и при высоко расположенных источниках кровотечения (например, язве желудка), если оно развивается медленно. Как правило, мелена возникает через 8—12 ч после начала кровотечения, причем кровопотеря объемом 50—80 мл может оказаться достаточной для появления мелены. При обильном кровотечении, а также при наклонности к задержке стула кал приобретает черную окраску, но остается оформленным.

К непрямым признакам, или общим симптомам, ЖКК относятся:

- общая слабость;
- головокружение;
- ощущение шума в ушах;
- мелькания “мушек” перед глазами;
- одышка;
- сердцебиение;
- тошнота;
- жажда.

Общие симптомы становятся более выраженными при вертикальном положении (вставании, присаживании). Важно, что не прямые признаки ЖКК могут предшествовать появлению прямых симптомов или же выступать на передний план в клинической картине заболевания.

О тяжести ЖКК в первые часы его развития судят по степени падения артериального давления (АД), выраженности тахикардии и дефициту общего объема крови (ОЦК). Следует иметь в виду, что уровень гемоглобина и гематокрита при остром ЖКК начинает значительно снижаться лишь через несколько часов после его возникновения. Для приблизительной оценки дефицита ОЦК используют показатели шокового индекса, который вычисляют по методу Альговера с помощью деления пульса на величину систолического АД. При индексе, равном 0,5, дефицит ОЦК составляет 15%, при 1,0 — 30%, при 2,0 — 70%.

Выделяют 3 степени тяжести острого ЖКК: I степень — с кровопотерей 1—1,5 л и дефицитом ОЦК до 20%, II степень — с кровопотерей 1,5—2,5 л и дефицитом ОЦК 20—40% и III степень — с кровопотерей более 2,5 л и дефицитом ОЦК 40—70%.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике кровотечений из верхних отделов ЖКТ помимо оценки клинических симптомов помогает **анамнез заболевания** (наличие в прошлом язвенной болезни, прием НПВС и др.). Наряду с контролем **лабораторных показателей** (уровень гемоглобина, гематокрита, содержания эритроцитов, тромбоцитов), определением необходимых параметров **свертываемости крови** (уровень протромбина, фибриногена, время кровотечения и др.), а также **группы крови**, применяют комплекс **инструментальных методов** для определения источника кровотечения.

При наличии у пациента кровавой рвоты и мелены прежде всего проводят **эзофагогастродуоденоскопию**, которая

должна быть по возможности неотложной, поскольку прогноз при остром ЖКК во многом зависит от быстроты выявления его источника. При предварительном введении назогастрального зонда подтверждается наличие крови в просвете желудка, а проведенное затем промывание желудка через зонд облегчает последующее выполнение **гастро-скопии**.

Эндоскопическое исследование позволяет верифицировать источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 90% случаев. В зависимости от эндоскопической картины у пациентов с язвенной болезнью выделяют активное и состоявшееся ЖКК. В свою очередь, активное кровотечение может эндоскопически выявляться как струйное артериальное кровотечение (так называемый тип Forrest Ia), кровотечение с медленным выделением крови (тип Forrest Ib), кровотечение с медленным выделением крови из-под прилежащего тромба. Состоявшееся кровотечение эндоскопически выявляется в виде тромба или поверхностно расположенных сгустков крови в области дна язвы с видимым участком некровотокающего кровеносного сосуда (тип Forrest II). В ряде случаев при эндоскопическом исследовании выявляются эрозивно-язвенные поражения без каких-либо признаков состоявшегося кровотечения (тип Forrest III).

Те или иные изменения, выявляемые при эндоскопии, позволяют судить о риске возникновения ранних рецидивов кровотечения. Так, при обнаружении активного язвенного кровотечения риск развития повторных кровотечений составляет 90%, при выявлении в дне язвы видимого кровеносного сосуда — 50%, при обнаружении свежего тромба — 35%, в отсутствие каких-либо изменений в дне язвы — 3%.

Если при проведении эндоскопии источник кровотечения выявить не удается, применяют **ангиографию** и **сцинтиграфию**, которые позволяют, например, обнаружить, ангиодисплазию.

## Дифференциальный диагноз

В ряде случаев приходится проводить дифференциальную диагностику ЖКК и кровотечений, связанных с поражением легких (гемофтиз), носоглотки и полости рта, а также кровотечений в брюшную полость. Такая необходимость может возникнуть в тех ситуациях, когда кровь, поступившая при легочных и носовых кровотечениях в полость рта, в дальнейшем заглатывается. Помимо известных клинических отличий существенную помощь в таких случаях оказывает специальное бронхологическое исследование.

## Общие принципы лечения

Общие принципы лечения ЖКК включают экстренную госпитализацию пациента в хирургическое отделение, максимально быстрое восстановление ОЦК с помощью постановки внутривенного катетера и последующего проведения инфузионной терапии с использованием большого количества растворов (изотонический раствор натрия хлорида), а также переливания эритроцитарной массы, дополняемого при наличии нарушений свертываемости крови трансфузией свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы, гемостатическую терапию.

Переливание крови (гемотрансфузии) применяют при шоке, а также при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л (10 г%). При этом необходимое количество доз переливаемой крови (n)

по 500 мл в каждой рассчитывают по формуле:  $n = 10 - X$  (где  $X$  — количество гемоглобина в г%). При наличии симптомов шока добавляют еще 4 дозы крови, а при возобновлении кровотечения после его первоначальной остановки — еще 2 дозы.

В тех случаях, когда источником ЖКК служит язвенная болезнь, диагностическую **гастродуоденоскопию** дополняют гемостатическими мероприятиями: электрокоагуляцией, термокоагуляцией или лазерной коагуляцией, наложением скобок, эндоскопическим прошиванием, инъекциями адреналина, склерозирующих ЛС, алкоголя. Дополнительно внутривенно вводят блокаторы **H<sub>2</sub>-рецепторов** или **ИПП**.

**А** Ранитидин в/в капельно *или*  
струйно 50 мг каждые 6—8 ч *или*  
Омепразол в/в капельно 40 мг

Отсутствие эффекта от консервативной терапии служит показанием к хирургическому лечению. В качестве альтернативных способов лечения возможно применение методов эндоваскулярной хирургии (эмболизация артерий, внутриартериальное введение вазопрессина).

Профилактика кровотечений из верхних отделов ЖКТ предполагает своевременное выявление и лечение заболеваний, которые могут осложняться ЖКК (проведение антигеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью), строгий учет показаний к применению ЛС, оказывающих неблагоприятное действие на слизистую оболочку желудка, назначение **мизопростола** или **блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов** пациентам, получающим НПВС, использование антацидных ЛС при высоком риске развития стрессовых язв (например, после нейрохирургических операций).

## Ошибки и необоснованные назначения

Ошибки чаще всего бывают связаны с несвоевременной диагностикой ЖКК. Это бывает в тех случаях, когда прямые симптомы ЖКК (гематемезис, мелена) какое-то время отсутствуют, а на передний план в клинической картине выходят общие симптомы (резкое снижение артериального давления, тахикардия, головокружение, потеря сознания). Таким больным иногда ошибочно ставится диагноз острого инфаркта миокарда, кардиогенного шока и др., соответственно назначается неадекватное лечение.

## Оценка эффективности лечения

Одним из самых значительных изменений в подходах к лечению пациентов с ЖКК явилось в последние годы ограничение показаний к хирургическому лечению. Более 90% пациентов с язвенными кровотечениями (в том числе 75% с рецидивами кровотечений) успешно лечатся консервативно (эндоскопически).

## Прогноз

Несмотря на совершенствование методов лечения пациентов с ЖКК, смертность от ЖКК в последние десятилетия не снижается, что, главным образом, связано с увеличением возраста таких пациентов. Высокой (более 30% в течение первого года) остается частота повторных язвенных кровотечений. Правильно проведенная эрадикационная терапия по поводу инфекции *Helicobacter pylori* снижает этот риск до 0—2%.

## Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка является серьезным осложнением, наблюдающимся при развитии синдрома портальной гипертензии.

### Эпидемиология

Кровотечения возникают у 30% больных циррозом печени с варикозно-расширенными венами пищевода и могут в ряде случаев служить первым проявлением основного заболевания. Рецидивы кровотечений в течение 1 года возникают у 70% пациентов. Летальность при каждом эпизоде кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода составляет 25—40%; при рецидивах кровотечений она увеличивается до 50%.

### Этиология и патогенез

Причинами кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода помимо цирроза печени могут быть и другие заболевания, сопровождающиеся синдромом портальной гипертензии (например, тромбоз воротной или селезеночной вен). Развитию кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода способствуют высокое давление в системе воротной вены, большие размеры узлов, их эрозирование (в частности, при сопутствующем рефлюкс-эзофагите), выраженное снижение функциональной способности печени, продолжающееся злоупотребление алкоголем.

### Клинические признаки и симптомы

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, проявляющееся обычно кровавой рвотой темно-вишневого цвета, может быть профузным и быстро приводить к развитию шока и смерти. В других случаях кровотечение в виде повторных эпизодов небольшой по объему кровопотери продолжается в течение нескольких дней или даже недель. Кровотечение способствует ухудшению функции печени, нарастанию асцита, желтухи, увеличению выраженности симптомов печеночной энцефалопатии с исходом в печеночную кому, прогрессированию почечной недостаточности.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода ставится при эндоскопическом исследовании, которое следует проводить как можно раньше, при стабильных показателях гемодинамики.

### Общие принципы лечения

Лечение пациентов включает комплекс мероприятий, направленных на остановку самого кровотечения, борьбу с шоком, профилактику печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности и проводится под контролем содержания гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов, протромбина, глюкозы, мочевины, креати-



нина, электролитов, биохимических функциональных печеночных проб, а в необходимых случаях и газового состава крови.

При введении консервированной крови, плазмы и 5% раствора глюкозы следует стремиться к поддержанию уровня гемоглобина крови 100 г/л и показателей систолического АД 90—100 мм рт. ст., избегая трансфузий слишком больших объемов жидкости, что может усилить кровотечение.

Для профилактики возникновения или утяжеления печеночной энцефалопатии ограничивают прием белка до 40 г/сут, назначают **лактозу**, **неомицин**.

**А** Лактулоза внутрь 30—50 мл сиропа 2—3 р/сут **или**  
Лактулоза ректально 300 мл сиропа в виде клизм (разведя в 700 мл воды) **или**  
Неомицин 1 г 4 р/сут

Для предупреждения стрессовых язвенных кровотечений внутривенно вводят **ранитидин** или **фамотидин**.

**А** Ранитидин в/в 50 мг каждые 8 ч **или**  
Фамотидин в/в 20 мг каждые 8 ч

Для остановки кровотечения применяют сосудосуживающие препараты (**вазопрессин**, **соматостатин**, **октреотид**).

Октреотид более эффективен в остановке кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода по сравнению с вазопрессином и терлипрессином (Corley DA, et al, 2001). При применении сомататина и его синтетических аналогов уменьшается необходимость в гемотрансфузиях и сокращается количество пациентов с неэффективным первичным гемостазом (G tzsche PC. 2003автор, год).

**А** Октреотид в/в непрерывная инфузия 25мкг/ч

**А** Вазопрессин\* в/в 20 ЕД на 100 мл 5% раствора глюкозы, после чего переходят на медленное вливание препарата, вводя его в течение 4—24 ч со скоростью 20 ЕД/ч до полной остановки кровотечения

Комбинация **вазопрессина** с **глицерилтринитратом** позволяет уменьшить выраженность системных побочных эффектов **вазопрессина** (**триглицил-вазопрессин**).

**А** Триглицил-вазопрессин\* болюсная инъекция 2 мг, затем по 1 мг каждые 6 ч

При небольшом кровотечении и стабильных показателях гемодинамики показана эндоскопическая склерозирующая терапия. Пара- или интравазальное введение склерозирующих ЛС (полидоканол или этоксисклерол) способствует остановке кровотечения из варикозно-расширенных вен более чем у 90% пациентов. Склеротерапия не превосходит по своей эффективности сосудосуживающие препараты в отношении профилактики повторных кровотечений, необходимости гемотрансфузии и предотвращения летального исхода. Кроме того, она чаще вызывает побочные явления, чем сомататин и его аналоги (октреотид и другие). Поэтому применение склеротерапии рекомендуется только в случае неудачи лекарственной терапии (D'Amico G, et al 2003). В тяжелых случаях возможно также применение октреотида в комбинации со склеротерапией. Для контроля полноты гемостаза целесообразна установка желудочного зонда. Эффективным методом остановки кровотечения является также эндоскопическое лигирование варикозных узлов.

При тяжелом кровотечении, когда введение склерозирующей терапии ока-

зывается невозможным из-за плохой видимости, применяют баллонную тампонаду узлов с использованием зонда Сенгстейкена—Блейкмора или (при локализации варикозно-расширенных вен в фундальном отделе желудка) зонда Линтона—Нахласса. Зонд вводят на срок не более 12—24 ч. Его применение позволяет достичь желаемого эффекта у большинства пациентов, хотя у некоторых из них после удаления зонда возможно возобновление кровотечения.

Невозможность остановки кровотечения, его быстрые рецидивы после первоначального гемостаза, а также необходимость применения больших доз консервированной крови (более 6 доз в течение 24 ч) служат показаниями к хирургическому лечению. При циррозах печени классов А и В по Child—Pugh предпочтение отдают шунтирующим операциям, при циррозе класса С — трансекции пищевода.

Летальность при кровотечениях из варикозных узлов во многом зависит от функционального состояния печени и при циррозе класса С по Чайльду достигает 50%.

Профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода заключается в своевременном проведении шунтирующей операции, или склерозирующей терапии, снижающих риск возникновения кровотечений. Медикаментозная профилактика предполагает длительное применение небольших доз β-блокаторов, снижающих давление в портальной системе.

➤ Действие **Сандостатина** (октреотида) при кровотечениях из разных отделов ЖКТ было изучено в большом количестве клинических исследований. В мета-анализах, опубликованных в последние годы, показано, что по сравнению с вазопрес-

сином и терлипрессином октреотид способствует значительно лучшему контролю кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, не уступает по эффективности склеротерапии, при этом значительно превосходя ее по безопасности (Gastroenterology. 2001 Mar; 120(4):946—54; Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD000193). У пациентов с сильным кровотечением или шоком октреотид можно комбинировать со склеротерапией. Еще в одном мета-анализе (Ann Intern Med. 1997 Dec 15;127(12):1062-71), включавшем 14 клинических исследований, показана эффективность октреотида при острых язвенных кровотечениях из верхних отделов ЖКТ, не связанных с варикозным расширением вен, в связи с чем его рекомендуют в качестве дополнительного лечения перед эндоскопией или основного в случае, когда эндоскопия неуспешна, противопоказана или недоступна.

### Ошибки и необоснованные назначения

Ошибки в распознавании кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода чаще всего бывают связаны с неправильной интерпретацией причин ЖКК при циррозе печени, которые в ряде случаев могут быть обусловлены эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка в рамках портальной гастропатии, синдромом Маллори—Вейсса, ректальными кровотечениями из геморроидальных вен. Предупреждению подобных ошибок помогает обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии.

---

## Прогноз

---

Неблагоприятный прогноз при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода связан не только с высоким риском их рецидивирования, но и с опасностью

возникновения осложнений, к числу которых относятся инфекционные поражения, нарастание симптомов печеночной энцефалопатии, появление или нарастание асцита, присоединение гепаторенального синдрома. Каждое из этих осложнений снижает показатели выживания пациентов.

## Кровотечения из тонкой и толстой кишки

---

### Этиология

---

Причинами кровотечений из тонкой и толстой кишки могут служить воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), опухоли тонкой (например, лимфомы) и толстой кишки (колоректальный рак, аденомы), ишемический колит, дивертикулез кишечника, геморрой и трещины заднего прохода, кавернозные гемангиомы и телеангиоэктазии слизистой оболочки тонкой кишки (болезнь Рандю—Вебера—Ослера), аорто-тонкокишечные свищи, дивертикул подвздошной кишки, или дивертикул Меккеля (у лиц молодого возраста). Кишечное кровотечение может также возникнуть у спортсменов во время бега на марафонские дистанции.

---

### Клинические признаки и симптомы

---

Клинические проявления кишечных кровотечений нередко бывают умеренно выраженными и часто не сопровождаются общими симптомами (например, резким снижением АД). Иногда больные сообщают о периодически возникающих у них кишечных кровотечениях лишь при тщательном расспросе. Следы крови на туалетной бумаге или капли крови, вы-

деляющиеся при акте дефекации, наблюдаются, как правило, в тех случаях, когда причина кровопотери связана с поражением прямой кишки. Темно-красная кровь, часто смешанная с калом, обычно свидетельствует о локализации источника кровотечения проксимальнее сигмовидной кишки. При скрытых кишечных кровотечениях окраска кала вообще не претерпевает никаких изменений.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Кровоточащий геморрой или рак прямой кишки, вызвавшие кровотечение, могут быть диагностированы уже при **пальцевом ректальном исследовании**, которое в необходимых случаях дополняется **ректороманоскопией** и **высокой колоноскопией**. Правильно и своевременно примененные эндоскопические методы позволяют обнаружить источник кишечного кровотечения почти у 90% пациентов. Современная эндоскопическая техника позволяет детально осмотреть не только толстую кишку, но и различные отделы тонкой кишки на достаточно протяженном участке.

Если при использовании эндоскопических методов источник кишечного кровотечения установить не удастся, применяют **селективную ангиографию** и **сцинтиграфию**, позволяющие выявить,

например, ангиодисплазии и телеангиэктазии слизистой оболочки тонкой кишки. При ангиографии обнаруживается поступление контрастной массы в просвет кишечника, причем исследование дает обычно положительные результаты в тех случаях, когда объем кровопотери превышает 0,5 мл/мин. При скintiграфии, проводимой с меченными  $^{99m}\text{Tc}$  эритроцитами или меченными  $^{111}\text{In}$  тромбоцитами, регистрируют выведение радиоактивных изотопов через ЖКТ. Этот метод дает положительные результаты при кровопотери более 0,05 мл/мин. Опухоли тонкой и толстой кишки могут быть распознаны также при **рентгенологическом исследовании** (в том числе с применением двойного контрастирования).

Диагноз скрытых ЖКК ставят только при обнаружении положительной реакции на скрытую кровь в кале. Тесты для выявления скрытой крови в кале широко используются в настоящее время при скрининговых обследованиях, проводимых с целью раннего распознавания колоректального рака.

## Общие принципы лечения

В 80% случаев острые кишечные кровотечения останавливаются самопроизвольно. В необходимых случаях (например, при наличии кровоточащих полипов или участков ангиодисплазии) во время эндоскопического исследования применяют электрокоагуляцию или лазерную коагуляцию. При продолжающемся кишечном кровотечении ставят вопрос о проведении операции (сегментарной резекции или гемиколэктомии).

Профилактика кровотечений из тонкой и толстой кишки сводится к своевременному выявлению и лечению заболеваний (полипы, злокачественные опухоли,

ли, геморрой и др.), являющихся причиной их развития.

## Ошибки и необоснованные назначения

Ошибки в диагностике острых кишечных кровотечений чаще всего обусловлены неправильной интерпретацией их источника. Так, выявление наружного геморроя при ректальном исследовании не исключает наличия другого заболевания, являющегося причиной кровотечения (например, опухоли). Тщательное обследование пациента с обязательной полной колоноскопией позволяет избежать подобных ошибок.

## Прогноз

Прогноз при кишечных кровотечениях зависит от заболевания, которое послужило причиной их возникновения, своевременности его диагностики и лечения.

## Литература

1. Федоров Е.Д., Михалев А.И., Орлов С.Ю., Тимофеев М.Е., Чернякевич П.Л., Плахов Р.В. Эндоскопическая диагностика и остановка острых гастродуоденальных кровотечений и прогнозирование риска их рецидивов. *Рос. журнал. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 1: 9—18.
2. Bohnacker S., Sriram P.V.J., Soehendra N. The role of endoscopic therapy in the treatment of bleeding varices. *Bailliere's Clin Gastroenterol.* 2000; 3: 477—94.
3. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2001, Mar.; 120(4): 946—54.

4. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003, May;124(5): 1277—91.
5. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1997, Dec; 15;127(12):1062-71.
6. Freeman M.L. Value of stigmata in decision-making in gastrointestinal hemorrhage. *Bailliere's Clin Gastroenterol*. 2000; 3: 411—25.
7. Goetzsche PC. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. 2003; Oxford: Update Software.
8. Harris A., Stebbing J. *Handbook of gastrointestinal emergencies*. London: Life Science Communications, 2002.
9. Rolhauser C., Fleischer D.E. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Bailliere's Clin Gastroenterol*. 2000; 3: 391—410.

## Глава 40. Ведение отдельных групп пациентов с заболеваниями органов пищеварения

Ведение пациентов пожилого возраста с заболеваниями органов пищеварения	598
Пациенты с онкологическими заболеваниями органов пищеварения	606

С возрастанием в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста все большую актуальность имеет формирование дифференцированного медицинского подхода к пациентам этих возрастных групп, в том числе страдающих заболеваниями органов пищеварения. В главе представлены некоторые общие принципы ведения гериатрических пациентов, особенности течения и диагностики гастроэнтерологических заболеваний в старческом возрасте. Особое внимание уделено аспектам фармакотерапии: наиболее оптимальному выбору ЛС в гериатрической практике, коррекции дозы, диктуемой возрастом пациента, предотвращению побочных эффектов ЛС.

Хорошо известно, что онкологические заболевания являются второй ведущей причиной смерти после болезней сердечно-сосудистой системы. При этом в индустриально развитых странах смертность от болезней сердца снижается, а от рака — возрастает. Как показывает статистика, смертность от рака органов пищеварения в 2 раза выше, чем от рака легких, и более чем в 5 раз выше, чем от рака молочной железы. При таких темпах роста опухоли органов пищеварения начинают выходить на лидирующее место как причина смерти.

Ниже разобраны основные принципы ведения пациентов с онкологическими заболеваниями органов пищеварения. Особое внимание уделено адекватному купированию боли, в котором решающее значение принадлежит фармакотерапии.

## Ведение пациентов пожилого возраста с заболеваниями органов пищеварения

Старение — физиологический процесс, нарастающий с возрастом, и развивающийся на всех уровнях человеческого организма. Старение является результатом действия экзогенных и эндогенных факторов и выражается в ограничении приспособительных возможностей организма, повышению вероятности развития заболевания и смерти.

Пожилым является возраст 60—74 года, старческим — 75 лет и старше. Группа пациентов пожилого и старческого возраста выделена отдельно в связи с наличием особенностей в медицинском подходе к этим пациентам.

Старение и накопление болезней — параллельно идущие процессы; для пациентов пожилого и старческого возраста характерна **полиморбидность** (определяются, как правило, 3—5 заболеваний).

Ниже приведены своего рода “аксиомы”, на которые следует опираться при ведении пациента пожилого или старческого возраста.

- Проявления заболеваний у пожилых лиц нередко атипичны; нарушение одной системы может “проявлять” скрытые расстройства других, ранее скомпенсированных (как правило, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, мочевыводящих путей, костной и мышечной систем). Независимо от характера основного заболевания у пожилых доминируют стереотипные проявления в виде спутанности сознания, изменения поведения, депрессии, неудержания мочи, эпизодов потери сознания, падений, общего упадка активности, отказ от приема пищи. У пожилых пациентов и

лиц, страдающих сахарным диабетом, возможно наличие не резко выраженной клинической симптоматики, в частности **отсутствия болевых ощущений**.

- Заболевания у пожилых обычно проявляются в более ранних стадиях (вследствие недостаточности компенсаторных механизмов). С одной стороны, распознавание и лечение основного заболевания может оказаться более легко выполнимой задачей, с другой стороны, возникают трудности в подборе эффективного лечения.
- Эффективное лечение сопутствующего или конкурирующего заболевания нередко сопровождается выраженным положительным действием на течение основного.
- Некоторые признаки, расцениваемые как патологические для пациентов молодого и среднего возраста, нередко выявляются у пожилых, не вызывая болезненного состояния; к наиболее типичным относятся: бактериурия, экстрасистолы, нарушение толерантности к глюкозе, снижение вибрационной чувствительности пальцев, произвольные сокращения мочевого пузыря. Знание этих особенностей позволяет избегать неверной диагностики.
- Вследствие полиморбидности отдельные симптомы могут соответствовать не одному, а многим заболеваниям.
- Профилактические меры у пожилых обычно более эффективны. Достаточная физическая активность, отказ от курения, снижение энергетической ценности пищи и сохранение постоянной массы тела — главные составляю-

щие профилактики преждевременно-го старения.

### **Изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых**

Показано, что у пациентов пожилого и старческого возраста риск развития побочных и токсических эффектов ЛС в два и более раза выше, чем у молодых. При этом, как правило, такие эффекты более серьезны и для их коррекции требуются большие усилия. Пожилые принимают в три раза больше ЛС, чем пациенты других возрастных групп, причем женщины — в два раза больше, чем мужчины. Ситуация осложняется тем, что пациенты путают ЛС, нарушают режим их приема. У 25% пожилых пациентов развивается лекарственная болезнь. Следует иметь в виду, что **основная часть клинических испытаний ЛС охватывала популяцию молодого и среднего возраста. Выработанные стандарты лечения опасно автоматически переносить на пожилых; требуется крайне осторожный подбор вида и дозы ЛС, контроль за их приемом.**

Усвоение ЛС из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с увеличением возраста изменяется под влиянием ряда физиологических изменений: снижения уровня кислотности желудочного сока, кровотока по мезентериальным артериям, уменьшения площади всасывающей поверхности, угнетения механизмов активного транспорта, общей тенденции к снижению абсорбции. Эти особенности могут приводить к уменьшению концентрации в сыворотке крови ЛС, назначаемых перорально. Так как всасывание ЛС сопряжено с их диссоциацией, то в условиях повышения pH внутрипросветного содержимого ЛС с кислыми свойствами

будут всасываться слабее, а с щелочными — более полно.

С другой стороны, снижение двигательной активности ЖКТ обуславливает более полную абсорбцию, способствует повышению концентрации ЛС в сыворотке крови.

Таким образом, **у пожилых пациентов трудно точно прогнозировать уровень перорально принимаемых ЛС в сыворотке крови.**

В процессе старения изменяется соотношение мышечной и жировой ткани (общее снижение массы тела с относительным возрастанием на 5—20% содержания жира в организме), а также снижение содержания воды. Это способствует возрастанию концентрации в сыворотке крови водорастворимых ЛС при приеме их в стандартных дозах (поскольку уменьшается объем их распределения) и понижению концентрации жирорастворимых препаратов в тканях (поскольку их объем распределения возрастает).

У пожилых пациентов нередко наблюдается снижение уровня альбумина сыворотки крови, так что многие вещества, транспортируемые белками в кровотоке, приобретают большую активность и представляют большую опасность развития токсических эффектов.

Помимо этого, у пожилых в большинстве случаев снижается активность микросомальных ферментов печени, участвующих в окислении ЛС (в I фазе реакций детоксикации); активность гидролиза, напротив, повышается. Скорость реакций II фазы детоксикации (конъюгация, ацетилирование) не изменяется. В связи с этим у многих ЛС **удлиняется период полураспада и замедляется клиренс** (например, аминопирин, диазепам, амобарбитал, пропранолол, парацетамол, хлордиазепоксид). Курение и прием алкоголя в большей степени, чем у лю-



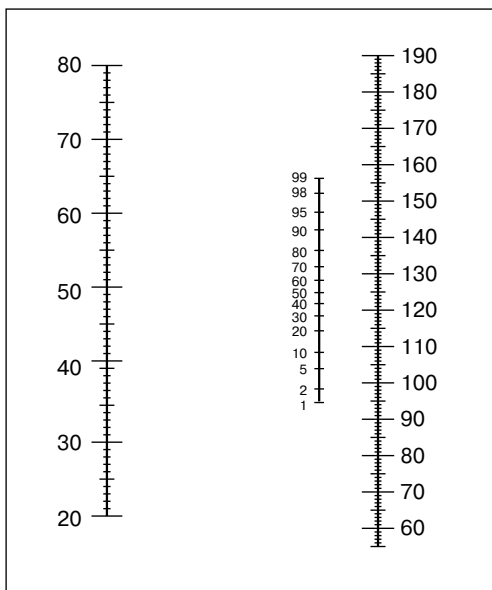
дей молодого возраста, влияют на метаболизм ЛС.

Снижение функции почек — наиболее важный фактор, способствующий длительной циркуляции ЛС в сыворотке крови у пожилых лиц. Начиная с 30-летнего возраста, уровень почечного кровотока понижается на 1% в год (у пожилых он снижен на 30—40%). Это сопровождается уменьшением клиренса креатинина и мочевины. Однако мышечная масса и продукция креатинина с годами падают, в результате чего его уровень в крови обычно остается в пределах нормы или лишь незначительно повышенным. Уровень остаточного азота также не увеличивается благодаря снижению потребления белка. Поэтому **реальный клиренс креатинина** — наиболее надежный показатель спо-

собности почек к экскреции лекарственных веществ — необходимо оценивать по специальной номограмме (см. **рис. 40.1**).

Возрастные изменения головного мозга включают снижение резервных функций нервных процессов, повышение чувствительности к некоторым ЛС, вследствие чего, при повышении концентрации их в крови может отмечаться снижение когнитивной функции. Риск развития побочных эффектов у пожилых повышается как при взаимодействии психотропных ЛС различных групп, так и при их сочетании с ЛС, применяемыми по поводу соматических заболеваний.

Необходимо объяснять пациентам и членам их семьи режим и цели лечения, внушать понимание высокой вероятности развития побочных реакций и целесообразности начала подбора лечения с более низкой дозы. Следует стремиться назначать необходимый минимум ЛС в оптимальных лекарственных формах (препараты с наименьшей кратностью приема в течение суток). Необходимо разъяснять правила приема ЛС. Например, не следует запивать молоком или щелочными минеральными водами препараты с энтеросолюбильной оболочкой (например, ферментные препараты) во избежание преждевременного растворения оболочки в просвете желудка.



**Рисунок 40.1** Номограмма для определения возрастной величины клиренса креатинина в % от должной (соединить прямой линией показатели возраста и клиренса креатинина, выраженного в мл/мин/1,73м²; на пересечении прямой со средней шкалой найти значение величины клиренса креатинина в % от должного)

## Изменения пищеварительной системы у пожилых

В процессе старения отмечаются следующие изменения системы пищеварения.

**Пищевод.** Наблюдается удлинение пищевода и его смещение от средней линии вследствие кифоза грудного отдела и расширения аорты, атрофия слизистой оболочки с уменьшением числа секреторных клеток; в мышечном слое уменьшается

число мышечных клеток. В результате снижается тонус стенки и сфинктеров, внутрипищеводное давление, развивается гипомоторная дискинезия, в некоторых случаях — наклонность к эзофагоспазму.

**Желудок.** В результате сокращения площади капиллярного русла развивается наклонность к гипоксии. Происходят атрофия нервного аппарата, дегенерация мышечных волокон. Снижается тонус желудка (в большей степени тела и антрального отдела). Перистальтическая активность в целом достоверно не изменяется.

Отмечается диффузное снижение количества трубчатых желез и секреторных клеток. Нарушается выработка нейтральных мукополисахаридов. В главных клетках значительно уменьшается содержание пепсиновых гранул. В составе желудочного сока более выражено снижение содержания кислых компонентов.

Доказано, что в пожилом возрасте регенераторные способности слизистой оболочки сохранены, но нарушен процесс дифференциации.

**Поджелудочная железа.** Наблюдается возрастная атрофия ацинусов (к 80 годам их число снижается вдвое), одновременно снижается объем секреции бикарбонатов и ферментов. В наименьшей степени снижается продукция амилазы, в большей — липазы. Вследствие снижения продукции желчи и энтерокиназы в двенадцатиперстной кишке нарушается процесс активации ферментов поджелудочной железы, что усугубляет проявления **внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы**.

**Желчный пузырь.** По мере старения развивается гипокинезия желчных путей, причиной которой являются фиброзные изменения мышечной ткани дна пузыря, деформация клапанного аппа-

рата, снижение продукции холецистокинина. Кроме того, нарушается концентрационная функция желчного пузыря, что **способствует повышению литогенных свойств желчи**.

**Печень.** С увеличением возраста уменьшается масса органа, чаще выявляются признаки **стеатоза**. Изменение метаболических процессов выражается также в снижении гликогенообразующей, антитоксической функции, снижении активности микросомального окисления.

**Кишечник.** Возрастные изменения в кишечнике включают укорочение ворсинок и уменьшение слоя крипт, появление полей атрофии эпителия, уменьшение количества бокаловидных клеток (особенно в двенадцатиперстной кишке). В результате нарушаются пристеночное пищеварение и абсорбция пищевых компонентов. Кроме того, отмечается ослабление двигательной функции толстой кишки, чему способствует снижение тонуса мышц брюшной стенки и таза. С высокой частотой выявляются дивертикулы толстой кишки. Отмечается также атеросклеротическое поражение артерий кишечника.

В структуре заболеваний органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста наиболее важное место занимают такие расстройства как **гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, **хронический панкреатит, калькулезный холецистит, висцеральный ишемический синдром, хронические запоры**, а также **злокачественные опухоли** толстой кишки, пищевода, желудка.

Частота ГЭРБ возрастает как следствие недостаточности кардиального сфинктера и снижения пищеводного клиренса. Необходимо дифференци-

ровать симптоматику этого заболевания от проявлений ишемической болезни сердца (в случае поражения пищевода ощущение жгучей боли за грудиной купируется приемом антацидных ЛС). Схема лечения этого заболевания у пожилых принципиально не отличается от таковой у лиц более молодого возраста.

При назначении **антацидных ЛС** преимущество следует отдавать невсасывающимся антацидам, содержащим в составе магний (с учетом возможности возникновения запоров на фоне лечения).

При выборе **прокинетики** метоклопрамиду следует предпочесть домперидон, который практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает побочные эффекты в виде паркинсоноподобной симптоматики. Препарат цизаприд в настоящее время не применяется из-за наличия серьезных кардиальных побочных эффектов.

Принципы выбора **антисекреторных препаратов** см. ниже.

### **Язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки**

Этиологические факторы **язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки** у пациентов пожилого и старческого возраста в целом соответствуют таковым в более молодых группах. Однако по локализации преобладающим является поражение желудка (в пожилом возрасте язвы желудка выявляются в 1,7 раза чаще, в старческом — в 3 раза чаще, чем язвы двенадцатиперстной кишки, в то время как у лиц молодого и среднего возраста это отношение составляет 1:4).

Гастродуоденальные язвы, впервые возникшие в возрасте старше 80 лет, в литературе не совсем корректно называются старческими. В патогенезе образо-

вания язв у пожилых людей преобладающее значение имеет снижение защитных факторов.

В этой связи также следует помнить о том, что риск развития **гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)**, у пациентов пожилого и старческого возраста существенно повышен.

В диагностике язвенного поражения у пожилых пациентов необходимо помнить о нередко стертой и неопределенной симптоматике; особое внимание следует уделить морфологической верификации (исключению язвенной формы рака желудка).

При выявлении у пациента инфекции *Helicobacter pylori* показано проведение эрадикационной терапии по общепринятым схемам. Однако следует учитывать повышенный риск развития диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков, у пациентов пожилого и старческого возраста. Поэтому назначение антибиотиков должно быть строго обоснованным и контролируемым.

Лечение язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого и старческого возраста должно быть направлено на повышение общих и местных защитных механизмов.

ЛС, используемые в качестве патогенетической терапии, назначают изолированно или в комбинациях:

**Антацидные ЛС.** Их используют только в комбинации с другими ЛС. Целесообразно назначение невсасывающихся антацидных ЛС, в составе которых содержится гидроокись магния (с учетом возможности возникновения запоров на фоне применения антацидов).

#### **Антисекреторные ЛС.**

- **ИПП:** омепразол назначают внутрь 20—60 мг/сут в течение 2—4 недель, затем по 20—40 мг/сут в течение 4—6 месяцев.

- **Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов.** Представитель I поколения блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов — циметидин (гистадил, тагомет) часто дает побочные эффекты (у 10—20% пациентов), такие как гепатотоксичность, антиандрогенные свойства, лекарственные цитопении. Предпочтительно применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов II и III поколений ранитидина внутрь в дозе 75—150 мг 2 р/сут и фамотидина в дозе 40 мг на ночь в течение 3—4 нед и более.
- **Применение атропиноподобных ЛС и синтетических холиноблокаторов** ограничено побочными эффектами (нарушение мочеиспускания, повышение внутриглазного давления, влияние на сердечный ритм, тонус кишечника и пр.). В этом классе ЛС предпочтителен выбор селективного М-холиноблокатора пирензепина (гастроцепина), избирательно блокирующего рецепторы париетальных клеток желудка, в дозе по 50 мг 2 р/сут внутрь в течение 3—4 нед.

#### Цитопротективные ЛС.

- **ЛС, стимулирующие образование слизи:** препараты простагландина Е (мизопростол) и карбеноксолон. Мизопростол назначают внутрь по 200 мг 4 р/сут в течение 3—4 нед, натрия карбеноксолон (биогастрон, вентрокол) — по 50—100 мг 3 р/сут в течение 4 нед.
- **Средства, оказывающие местное защитное действие:** алюминиевая соль октасульфата сахарозы (500—1000 мг 4 р/сут), висмута субцитрат коллоидный (120 мг 4 р/сут).

**Средства, стимулирующие репаративные процессы,** назначают пациентам с дефицитом массы тела, длительно не рубцующимися язвами. Солкосерил (депротеинизированный экстракт крови крупного рогатого скота) улучшает кро-

воснабжение слизистой оболочки желудка, выработку желудочной слизи, стимулирует процесс репарации. Назначается в/м по 2—4 мл/сут ежедневно. Производные пириимидина (метилурацил, пентоксил), натрия нуклеинат, рибоксин обладают анаболическими свойствами, стимулируют общие и местные факторы защиты. Натрия нуклеинат назначают внутрь по 100—200 мг 4 р/сут.

Вспомогательную роль при лечении гастродуоденальных язв у пациентов пожилого и старческого возраста играют также сосудистые препараты (трентал, ноотропил).

#### Хронический панкреатит

Возрастное снижение экзокринной функции поджелудочной железы может затруднять диагностику хронического панкреатита. В качестве основных факторов, обуславливающих развитие хронического панкреатита у пожилых, выступают желчнокаменная болезнь, метаболические расстройства (гиперлипидемия), нарушение кровообращения, прием некоторых ЛС (мочегонные, НПВС); нельзя полностью отвергнуть роль алкоголя. Следует помнить, что боли опоясывающего характера у пожилых пациентов встречаются относительно редко из-за редкого вовлечения головки поджелудочной железы в воспалительный процесс.

Основные принципы лечения хронического панкреатита у лиц пожилого и старческого возраста соответствуют общим принципам лечения более молодых пациентов. Особенностью является назначение диеты с более низкой энергетической ценностью: на 2—5-е сутки обострения панкреатита пациент получает не более 1000 ккал/сут, с 5—6-го дня — до 1600 ккал/сут (увеличение энергетической ценности за счет белковой пищи), с 10-го дня — до 2400 ккал/сут.

Для купирования болевого синдрома применяют общепринятые обезболивающие ЛС (**метамизол**, парацетамол, промедол).

Для подавления секреции нежелательно применять атропин и синтетические атропиноподобные средства из-за высокого риска развития побочных явлений в старших возрастных группах. Допускается назначение платифиллина, поскольку препарат оказывает меньшее нежелательное влияние на секрецию желез и функцию сердечно-сосудистой системы, а также пирензепина. Оптимальным является назначение блокаторов  $H_2$ -рецепторов или ИПП.

Для профилактики гнойных осложнений с первых дней обострения назначают антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины).

Ферментные препараты для лечения болевого синдрома и в качестве заместительной терапии применяют по общим принципам.

### **Калькулезный холецистит**

Особенностью обострения калькулезного холецистита у пожилых пациентов является склонность к быстрому распространению процесса с развитием флегмоны, гангрены желчного пузыря. Однако симптомы нередко бывают стертыми.

Принципы ведения пациентов пожилого возраста, страдающих калькулезным холециститом, соответствуют таковым для более молодых пациентов.

### **Висцеральный ишемический синдром**

Патогенетически связан с развитием атеросклероза мезентериальных артерий и чревного ствола и проявляется ноющими болями в животе (чаще в околопупочной области, внизу живота) через 10—15 мин после приема пищи, нарушением пищеварения, похуданием. В консервативном лечении этого заболевания

основное место уделяется соблюдению диеты, назначению нитратов и спазмолитиков.

### **Хронические запоры**

Развитию запора у пациентов этой группы в значительной мере способствуют гиподинамия, алиментарные факторы (включающие дефекты жевательного аппарата), нейрогенные факторы (эмоциональные стрессы, депрессия), заболевания аноректальной зоны (геморрой, трещины заднего прохода, сфинктериты), долихосигма, медикаментозные факторы (прием ганглиоблокаторов, холинолитиков, седативных ЛС, транквилизаторов, антацидных, мочегонных ЛС, длительный прием слабительных ЛС, препаратов кальция), нарушения водно-электролитного баланса (при сердечной, почечной недостаточности, асците). Важно исключить наличие опухоли толстой кишки как причину запора.

При лечении запора главным направлением является соблюдение диеты: прием достаточного количества жидкости (воды и соков не менее 1,2—1,5 л/сут), утром натощак выпивать стакан холодной воды; употребление блюд, богатых растительными пищевыми волокнами, органическими кислотами, поваренной солью, углекислотой (в отсутствие противопоказаний).

При неэффективности соблюдения диеты возникает необходимость в назначении слабительных ЛС. Рекомендуется начинать с небольших доз слабительных — “наполнителей” для увеличения объема кишечного содержимого — морской капусты, агар-агара, пшеничных отрубей, семени подорожника, метилцеллюлозы, а также “контактных” слабительных — глицериновых свечей. Лекарственную терапию рекомендуется сочетать с массажем живота, лечебной физкультурой.

## Дивертикулярная болезнь

Принципы консервативного лечения неосложненной дивертикулярной болезни и хронического дивертикулита сводятся к устранению запоров, приему спазмолитических ЛС — мебеверина, дицетела, гиосцина бутилбромид (по показаниям).

При остром дивертикулите или обострении хронического показаны госпитализация, проведение дезинтоксикационной терапии, применение антибиотиков широкого спектра действия, эффективных против кишечной микрофлоры. На время обострения целесообразно соблюдение диеты № 4 или голодание с проведением парентерального питания. Для купирования поноса показано назначение вяжущих средств.

Показаниями к **экстренному хирургическому лечению** являются признаки перфорации, перитонита, острой непроходимости кишечника, тяжелого кишечного кровотечения; **отсроченное хирургическое лечение** показано при неэффективности консервативного лечения острого дивертикулита; плановое хирургическое лечение проводят при частичной непроходимости кишечника, повторном тяжелом кровоте-

нии, частых рецидивах дивертикулита, формировании свищей, абсцессах.

## Литература

1. Вудли М., Уэлан А., ред. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета*. Пер с англ. М.: Практика, 1995.
2. Денисов И.Н., Кулаков В.И., Хаитов Р.М., гл. ред. *Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине*. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
3. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапорт С.И. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вести; 2001.
4. Котельников Г.П., Яковлев О.Г. *Практическая гериатрия: Руководство для врачей*. Самара: Самарский Дом печати, 1995.
5. Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., et al., editors. In: *Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Comp., 1998.
6. Herfindal E.T., Gourley D.R., editors. *Textbook for therapeutics: drug and disease management*. 6<sup>th</sup> ed., Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1996.

## Пациенты с онкологическими заболеваниями органов пищеварения

Онкологические заболевания органов пищеварения стали проблемой здравоохранения в глобальном масштабе.

В экономически развитых странах рак толстой кишки и рак поджелудочной железы входят в десятку лидирующих злокачественных новообразований по уровню заболеваемости и смертности (табл. 40.1).

В полной мере причины развития злокачественных новообразований до сих пор не выяснены.

Основной причиной злокачественной трансформации является генетическая мутация в клетке-родоначальнице опухоли, сопровождающаяся нерегулируемой экспрессией протоонкогенов и/или нарушением функций генов-супрессоров опухолевого роста, что в результате способствует неограниченной пролиферации клеток-потомков.

В качестве мутагенных воздействий могут выступать факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность (нестабильность генома), воздействие инфекционных факторов.

Типы генетических поломок являются в некотором роде специфическими для определенного вида опухоли. Так, при раке толстой кишки наиболее ранней генетической поломкой, способствующей развитию доброкачественной опухоли — аденомы толстой кишки — является мутация гена APC; быстрому росту опухоли способствует мутация гена Ki-Ras; основной причиной злокачественного перерождения служит мутация гена p53, в норме отвечающего за запрограммированную гибель клеток (апоптоз) с опасными изменениями ДНК.

В таблице 40.2 представлены наследственные синдромы, при которых наблюдается высокая предрасположенность к развитию множественных опухолей; чаще всего злокачественная опухоль возникает в толстой кишке.

Вклад различных фоновых состояний и наследственных факторов в общее число случаев развития рака толстой кишки в популяции различен. Так, случаи развития рака толстой кишки на фоне семей-

**Таблица 40.1 Эпидемиологические данные заболеваемости раком толстой кишки и раком поджелудочной железы (Национальный Институт рака США, 1996–1998)\***

	Заболеваемость на 100 000 населения		Смертность на 100 000 населения		Риск в течение жизни, %			
	м	ж	м	ж	выявления рака		смерти от рака	
					м	ж	м	ж
Рак толстой кишки	52	38	20	14	6,0	5,6	2,4	2,4
Рак поджелудочной железы	10	8	8	7	Нет данных			

\* Независимо от расовой принадлежности.

**Таблица 40.2 Наследственные синдромы, характеризующиеся предрасположенностью к раку толстой кишки (РТК)**

Основные классы	Синдромы	Риск развития РТК	Средний возраст, в котором развивается заболевание
Наследственные синдромы с полипозом	Семейный аденоматозный полипоз (клинические варианты: синдром Гарнера, синдром Турко, ослабленный аденоматозный полипоз)	Около 100%	39 лет
	Синдромы гамартозного полипоза:		
	Синдром Пейтца—Егерса;	Около 13%	
	Ювенильный полипоз	Около 9%	
Наследственные синдромы без полипоза	Синдром наследственного неполипозного РТК (синдром Линч I и синдром Линч II — “семейного рака”)	Около 90%	40—45 лет

ного аденоматозного полипоза составляют около 1%, наследственного неполипозного рака — 5%, воспалительных заболеваний кишечника — 1%, отягощенного семейного анамнеза (по развитию рака толстой кишки и аденом) — 15—20%. Основную долю больных (примерно 75%) составляют пациенты со средним уровнем риска без очевидных факторов риска развития рака толстой кишки.

## Основные принципы лечения

**К радикальным методам лечения первичной опухоли** принадлежат хирургические методы и лучевая терапия. При злокачественных заболеваниях органов пищеварения хирургическое лечение является методом выбора.

**Системная химиотерапия** при онкологических заболеваниях органов пищеварения используется, как правило, в качестве **адъювантной терапии** — для предотвращения рецидивов опухоли, либо в качестве паллиативного лечения у больных с неоперабельными опухолями.

В последние годы химиотерапия используется также как **неoadъювантная химиотерапия** (назначаемая до проведе-

ния хирургического вмешательства или лучевой терапии) для уменьшения размеров и распространенности опухоли, а также объема хирургического вмешательства. Результаты неoadъювантной химиотерапии могут дать ценную информацию о чувствительности опухолевых клеток к препарату.

Принятые в настоящее время режимы проведения химиотерапии основаны на результатах клинических исследований.

Результаты рандомизированных исследований показали, что неoadъювантная терапия позволяет продлить жизнь больных раком пищевода.

Химиотерапия после хирургического вмешательства (дополненная по показаниям лучевой терапией) способствует излечению и повышает длительность ремиссии у пациентов, страдающих раком пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки.

Комбинированная химиотерапия продлевает жизнь и обеспечивает паллиативный эффект у больных карциномой.

Химиотерапия может оказаться неэффективной вследствие устойчивости опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам, приобретенной благодаря спонтанным генетическим мутациям.



Согласно гипотезе Голди—Колдмена, после гибели части клеток, чувствительных к химиотерапии, происходит селекция устойчивой популяции. Это явление послужило основой для назначения альтернирующих и комбинированных режимов химиотерапии.

Большинство противоопухолевых препаратов вводят системно, однако в ряде случаев их можно применять локально (например, путем введения в печеночную артерию при опухоли печени).

При опухолях органов пищеварения применяют следующие химиопрепараты (табл. 40.3).

Стромальные опухоли ЖКТ выявляются достаточно редко и обладают высокой устойчивостью к химиотерапии, использующейся для подавления роста карцином. Для лечения этих опухолей рекомендуется применять **имати-**

**ниба** масилат, представляющий собой ингибитор тирозинкиназ, патологическая активация которых играет роль в поддержании развития стромальных опухолей.

### Адьювантная химиотерапия при микрометастазах

Адьювантная терапия позволяет подавить минимальные проявления болезни в виде микрометастазов, не обнаруживаемых методами визуализации, после хирургического лечения или лучевой терапии. Особенно высока вероятность возникновения микрометастазов при выявлении признаков поражения лимфатических узлов или наличии факторов риска гематогенного метастазирования (высокий пролиферативный индекс, сосудистая инвазия, амплификация онкогенов). В этих условиях только систем-

**Таблица 40.3** Химиотерапевтические ЛС, применяемые при злокачественных опухолях органов пищеварения

Опухоль	Основные ЛС	Другие ЛС
Рак пищевода	Фторурацил, цисплатин, митомицин (в комбинациях)	Метотрексат, блеомицин, гидроксимочевина, доксорубицин, винбластин (в комбинациях)
Рак желудка	Этопозид, лейковорин, фторурацил	Кармустин, митомицин, ломустин, доксорубицин, гемцитабин, метотрексат, цисплатин (в комбинациях)
Рак поджелудочной железы	Фторурацил, гемцитабин	Кармустин, митомицин, ломустин, доксорубицин, гемцитабин, метотрексат, цисплатин
Первичный рак печени	Нимустин, тегафур, фторурацил, эпирубицин	Эффективность $\alpha$ -интерферона, ретиноидов, тамоксифена исследуется
Рак ободочной кишки	1. Фторурацил + левамизол (в качестве адьювантной терапии) или Фторурацил + лейковорин 2. Иринотекан (в поздних стадиях)	Оксалиплатин, капецитабин, метотрексат, митомицин, кармустин, цисплатин, флоксуридин
Рак прямой кишки	Фторурацил + лучевая терапия (в качестве адьювантной терапии)	
Карциноид	Фторурацил + стрептозоцин +/- $\alpha$ -интерферон	

ная химиотерапия позволяет подавить развитие микрометастазов.

Хорошим ответом на адъювантную терапию характеризуется рак пищевода, желудка, толстой кишки. При раке поджелудочной железы эффективность различных схем адъювантной терапии исследуется.

Явление зависящего от дозы эффекта подавления развития микрометастазов при адъювантной терапии пока неизвестно и изучается в целях возможного уменьшения дозы ЛС и предупреждения токсических эффектов.

Иринотекан, относящийся к классу камптотеканов — ингибиторов фермента топоизомеразы I — высокоэффективен при метастазах рака толстой кишки. В ходе двух рандомизированных исследований проводилось сравнение эффективности иринотекана и схемы 5-фторурацил+лейковорин в качестве адъювантной терапии. При этом была выявлена более высокая эффективность иринотекана (в отношении частоты положительного ответа, задержки прогрессирования, выживаемости больных). Частота побочных действий иринотекана оказалась выше; среди них преобладали обратимые диарея и нейтропения.

Капецитабин — предшественник 5-фторурацила — также одобрен для лечения метастазов рака толстой кишки (положительный эффект отмечается в 25—35% случаев). Применение капецитабина нередко сопровождается побочными действиями в виде болезненной сыпи на ладонях, диареи (купируется на фоне симптоматической терапии).

Изучаются новые ингибиторы тимидилатсинтетазы для лечения поздних стадий рака толстой кишки. Эффективность ралтитрекседа оказалась примерно такой же, как эффективность комбинации 5-фторурацил+лейковорин в высоких дозах. Использование липосом позволит улучшить

доставку ЛС к мишеням, уменьшить системные побочные эффекты.

## Меры при побочных эффектах химиотерапии

### Миелотоксический эффект

Токсическое воздействие на костномозговое кроветворение наиболее характерно для таких химиотерапевтических ЛС, как алкилирующие препараты с коротким периодом полураспада (циклоспорин, хлорамбуцил, мефалан), меркаптопурин, метотрексат, прокарбазин, 5-фторурацил, антрациклины, винбластин и др. Как правило, в течение нескольких недель после окончания химиотерапии клеточный состав крови восстанавливается, однако в период миелосупрессии резко возрастает риск развития тяжелых инфекций и кровотечений.

При назначении химиотерапевтических ЛС рекомендуется отдавать предпочтение курсам пульс-терапии, а не постоянному применению в течение длительного времени, так как при этом удается избежать состояния длительной миелосупрессии.

Для предотвращения негативного влияния на костномозговое кроветворение используют препараты цитокинов — факторов роста: для стимуляции размножения клеток миелоидного ряда — колониестимулирующий фактор (КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), для стимуляции размножения клеток эритроидного ряда — эритропоэтин. Показано, что препараты КСФ и ГМ-КСФ укорачивают период нейтропении после проведения химиотерапии в стандартных и высоких дозах. Кроме того, отмечено, что они способствуют уменьшению степени повреждения слизистых оболочек.

**Таблица 40.4** Общая схема подбора дозы химиотерапевтического ЛС на основании данных анализа крови

Содержание гранулоцитов в 1 мкл	Содержание тромбоцитов в 1 мкл	Режим назначения химиопрепарата
Более 2000	Более 100 000	100% доза
1000—2000	75 000—100 000	50% доза
Менее 1000	Менее 50 000	Не вводить

**Эритропоэтин** (при сохранении в организме достаточных запасов железа) помогает бороться с анемией, сопутствующей непосредственно самому злокачественному поражению и химиотерапии. Эффект от введения эритропоэтина во многих случаях отмечается даже при опухолевой инфильтрации костного мозга. Рекомендуются применение более высоких, чем у пациентов с почечной недостаточностью, доз препарата. Эффект препарата практически отсутствует при исходно повышенном содержании эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови. Для лечения тромбоцитопении используют препарат интерлейкина — (ИЛ) 11, однако при лечении глубокой тромбоцитопении он малоэффективен. Применение ИЛ-11 может сопровождаться тяжелыми побочными эффектами: нарушениями сердечного ритма, задержкой жидкости в организме, застойной сердечной недостаточностью.

Препарат фактора роста мегакариоцитов — тромбопоэтина — находится в фазе клинических испытаний; его применение сопровождается высокой частотой выработки нейтрализующих антител.

Использование факторов роста миелоидных клеток или задержка в проведении курса химиотерапии, с последующим самостоятельным восстановлением формулы крови, обычно позволяют сохранить полнodosовый режим введения химиотерапевтических средств.

Перед проведением очередного курса необходимо проводить общий анализ крови (**табл. 40.4**).

### Тошнота и рвота

Возникновение тошноты и рвоты на фоне химиотерапии в основном обусловлены центральным действием ЛС. Наиболее тягостные симптомы развиваются при назначении цисплатина, нитрозомочевина, дакарбазина, а также при комбинированной химиотерапии. Тошнота и рвота появляются обычно на фоне введения противоопухолевого ЛС или спустя несколько часов после его окончания. Развитие тошноты и рвоты также нередко наблюдается после хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Для устранения этих проявлений используют противорвотные ЛС. Преимущество следует отдавать антагонистам центральных и периферических 5-НТ (серотониновых) рецепторов — ондансетрону, гранисетрону, доласетрону. Ондансетрон назначают парентерально в дозе 32 мг перед началом химиотерапии; эту же дозу препарата можно вводить повторно парентерально каждые 24 ч или перорально по 8 мг каждые 8 ч. Гранисетрон назначают внутривенно в дозе 10 мкг/кг за 30 мин до начала химиотерапии или внутрь по 1—2 мг /сут. Доласетрон назначают внутривенно в дозе 1,8 мг/кг или внутрь 100—200 мг до начала химиотерапии.

Антагонисты серотониновых рецепторов наиболее эффективны в комбинации с дексаметазоном, который вводят в дозе 6—10 мг до начала лечения или до и после начала химиотерапии (в общей дозе 12—40 мг/сут).

В фазе клинических исследований находится новый препарат — трехзамещенный морфолина ацетат, антагонист рецептора нейрокина-1, блокирующий действие вещества Р, которому придают важную роль в патогенезе тошноты и рвоты при химиотерапии.

Для купирования тошноты и рвоты при химиотерапии применяют также прохлорперазин, метоклопрамид, тиэтилперазин, лоразепам. Однако следует учитывать, что при их повторном и длительном назначении велика частота побочных эффектов в отношении ЦНС. Анксиолитик лоразепам (1—5 мг внутрь) эффективно предупреждает рвоту, связанную со страхом перед предстоящим лечением. Метоклопрамид рекомендуется назначать при развитии отсроченной рвоты по 10—30 мг 3 р/сут в качестве монотерапии или в комбинации с кортикостероидом (через несколько дней после введения химиотерапевтического ЛС).

В целях достижения более выраженного антиэметического эффекта и снижения стоимости лечения прибегают к комбинированию различных ЛС, обладающих противорвотным потенциалом. Кроме того, рекомендуется одновременное применение антисекреторных средств (ИПП, блокаторов  $H_2$ -рецепторов).

### **Токсическое поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и кожи**

Действие химиопрепаратов на быстро делящиеся клетки обуславливает их частое негативное воздействие на эпителий: у пациента появляется склонность к образованию афт в полости рта, развитие диареи, кожной эритемы, вторич-

ных инфекций (особенно, при назначении стероидов).

Лечение этих осложнений симптоматическое: назначают антидиарейные ЛС, вяжущие и обволакивающие ЛС, по показаниям — антибактериальные и противогрибковые ЛС. Для профилактики инфекций полости рта используют полоскания с хлоргексидином, содой, суспензией нистатина.

Лучевая терапия нередко приводит к развитию ксеростомии, гингивиту, поражению пищевода с нарушением глотания. Для облегчения выделения слюны и глотания рекомендуется пилокарпина гидрохлорид внутрь по 5—10 мг 3 р/сут. Кроме того, применяют обволакивающие средства, при необходимости — противогрибковые препараты местного действия.

При лучевом пневмоните требуется назначение противокашлевых средств, в ряде случаев — антибиотиков и преднизолона в умеренных дозах (30—60 мг/сут в течение 2—4 нед).

Повышение внутричерепного давления после лучевой терапии служит показанием к назначению дексаметазона внутрь по 2—6 мг 3 р/сут.

При развитии явлений лучевого проктита показано назначение натрия бутирата *per rectum*.

При лучевом дерматите рекомендуется местное применение смягчающих средств; при конъюнктивите — глазных капель кератопротективного, противовоспалительного и антибактериального действия.

### **Фармакологическое лечение боли**

Лечение боли при злокачественных новообразованиях остается большой проблемой.

Одним из препятствий для адекватного обезболивания является отсутствие сис-

темы для правильной оценки выраженности боли лечащим врачом. Остается несогласованным вопрос о сроках начала применения наркотических анальгетиков.

**Соматическая боль** при раке наиболее часто связана с метастазами в кости: разрушением костей и одновременно протекающими остеобластическими процессами, которые сопровождаются выработкой простагландинов и других провоспалительных веществ.

**Висцеральная боль** при опухолях связана с химическим или механическим раздражением болевых рецепторов полового органа растущей опухолью или растяжением полового органа при его обструкции.

**Нейропатическая боль** связана с повреждением рецепторов, волокон или участка ЦНС. Наиболее частые ситуации ее развития в онкологии — поражение поясничного или подмышечного сплетений, повреждения нервов при операциях.

Боль при онкологических заболеваниях в большинстве случаев связана с прорастанием и сдавливанием тканей опухолью; она также может быть обусловлена лечебным вмешательством:

**Боль, связанная с хирургическим лечением:**

- фантомная боль.

**Боль, связанная с химиотерапией:**

- обусловленная полинейропатией;
- боль в промежности (связанная с поражением слизистой оболочки прямой кишки);
- стероидный псевдоревматизм;
- асептический некроз кости;
- головная боль;
- боль, обусловленная мононейропатией.

**Боль, связанная с лучевой терапией:**

- при лучевом фиброзе плечевого сплетения;
- при лучевом фиброзе пояснично-крестцового сплетения;
- при лучевой миелопатии;

- опухоли периферических нервов, индуцированные лучевой терапией.

**Острая герпетическая и постгерпетическая невралгия.**

Оценка болевого синдрома включает оценку характера, интенсивности, локализации боли, условий ее возникновения. Важно проводить опрос родственников пациента, так как некоторые больные склонны преуменьшать боль или замыкаются в себе. Необходимо проводить общий осмотр и неврологическое исследование пациента (боль в спине, одна из наиболее характерных, может сопровождаться признаками компрессии спинного мозга). Необходима оценка психического статуса (в том числе уровня тревожности, выявление депрессии, суицидальных мыслей).

ВОЗ предложила трехступенчатый подход к купированию боли, эффективный, по данным различных исследований, в 69—100% случаев.

**Боль** → ненаркотические анальгетики (парацетамол, НПВС) ± адъювантная (вспомогательная) терапия.

**Сохраняющаяся или нарастающая боль** → “слабые наркотические анальгетики” для мягкой и умеренной боли (кодеин, гидрокодон, оксикодон, трамал) + ненаркотические анальгетики ± адъювантная терапия.

**Сохраняющаяся или нарастающая боль** → “мощные” наркотические анальгетики для умеренной и выраженной боли (морфин, гидроморфин, фентанил, метадон) ± ненаркотические анальгетики ± адъювантная терапия.

**Препараты, применяющиеся для облегчения умеренно выраженных болей**

Парацетамол дает достаточно выраженный анальгетический эффект, но проявляет меньшую, чем НПВС, противовоспалительную активность. Средняя доза

**Таблица 40.5** Рекомендуемые дозы некоторых нестероидных противовоспалительных средств

НПВС	Доза внутрь	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота	650 мг каждые 4 ч	Часто используется в комбинации с наркотическими анальгетиками (вероятность нарушения функции почек; избегать при беременности, расстройствах гемостаза, при комбинации со стероидами)
Парацетамол	650 мг каждые 4 ч	То же (не нарушает функцию тромбоцитов)
Ибупрофен	400—800 мг каждые 6 ч	Обезболивающий эффект сильнее, чем у аспирина
Индометацин	25—50 мг каждые 6—12 ч	Высокая частота токсических, зависящих от дозы эффектов, особенно в отношении ЖКТ и костного мозга
Напроксен	250—300 мг	Продолжительность эффекта больше, чем у ибупрофена; обезболивающий эффект сильнее, чем у аспирина
Кеторолак	10 мг каждые 4—6 ч (30 мг в/м)	Нежелательно применять более 5 дней (выраженное отрицательное действие на ЖКТ)
Ингибиторы циклооксигеназы типа 2		
Целекоксиб	100—200 мг каждые 12 ч	Противопоказан при непереносимости сульфаниламидов
Рофекоксиб	12,5—25 мг 4 р/сут	Эффективен при острой боли

650 мг внутрь каждые 4 ч. Парацетамол в особенности показан пациентам с непереносимостью аспирина, с язвенной болезнью, опасностью развития синдрома Рейе. Следует учитывать необходимость тщательного подбора дозы лицам, злоупотребляющим алкоголем.

У НПВС, блокирующих синтез простагландинов, есть эффект “потолка”: при повышении дозы их обезболивающее действие не усиливается. Эффективность НПВС для отдельных групп пациентов может быть различной. В целом НПВС в качестве обезболивающих ЛС эффективны в 20—40% случаев.

Аспирин — препарат выбора для лечения умеренно выраженных болей, в ряду НПВС характеризуется высокой анальгетической активностью. Средняя доза для приема внутрь составляет 325—650 мг каждые 4 ч.

Целесообразно принимать аспирин в энтеросолубильной оболочке, а также с пищей, антацидами; желательна одно-

временно назначать антисекреторные препараты (омепразол 20—40 мг/сут, фамотидин 80 мг/сут).

НПВС других типов (табл. 40.5) более удобны в назначении (необходима меньшая кратность введения), представляют меньший риск развития гастропатии, ассоциированной с приемом НПВС, чем аспирин, однако не лишены иных побочных эффектов: нефротоксичности (острая почечная недостаточность, нефротический синдром, папиллярный некроз, интерстициальный нефрит, IV тип почечного тубулярного ацидоза), миелотоксичности, нарушений коагуляции и др. Пациентам, страдающим язвенной болезнью, при необходимости приема НПВС, целесообразно кроме антисекреторных средств, назначать препарат синтетического простагландина Е2.

Мета-анализ исследований, в которых оценивалась частота развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных НПВС, показал, что наиболее

низким этот показатель был при применении ибупрофена в дозе не более 1600 мг/сут. При приеме аспирина, индометацина, напроксена и сулиндака риск развития кровотечения оказался выше, а при приеме кетопрофена и пироксикама — наиболее высоким.

### **Препараты, применяющиеся для облегчения интенсивных болей**

Наркотические анальгетики назначают при неэффективности других обезболивающих средств.

Длительное назначение наркотических анальгетиков сопровождается развитием толерантности, физической зависимости. Пациентов и родственников необходимо информировать о низком риске развития наркотической зависимости от наркотических анальгетиков при лечении ими интенсивной боли.

**Полные агонисты опиоидных рецепторов** включают морфин, гидроморфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, метадон, леворфанол, фентанил. Среди них более “слабыми” являются кодеин, гидрокодон, оксикодон, трамал. Назначение полных агонистов опиоидных рецепторов онкологическим больным предпочтительнее, поскольку сила их действия зависит от дозы.

**К частичным агонистам опиоидных рецепторов** относится бупренорфин.

**Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов:** пентазоцин, буторфанола тартрат, налбуфина гидрохлорид. Назначение ЛС этого класса противопоказано пациентам, которые уже получают наркотические анальгетики, поскольку возможно развитие острого синдрома отмены и усиление болей.

Для лечения болей при раке целесообразно избирать наркотические анальгетики с коротким периодом полувыведения: морфин, гидроморфон, оксикодон, оксифон, поскольку в этом случае легче

подобрать режим введения. Дозы и режим назначения некоторых наркотических анальгетиков представлены в **табл. 40.6**.

Необходимо помнить и инструктировать родственников больного об основных побочных действиях наркотических анальгетиков:

- угнетении дыхания (слабая степень угнетения поддается лечебному воздействию зрительной и слуховой стимуляции внимания; при снижении частоты дыхания ниже 10 в 1 мин требуется введение налоксона);
- нарушении сознания — эйфория, спутанность, заторможенность (целесообразно снижение дозы наркотического анальгетика на 25% с увеличением кратности введения, назначение кофеина, других стимуляторов);
- запорах, диспепсических проявлениях (симптоматическая терапия);
- задержке мочи (целесообразно снижение дозы наркотического анальгетика, введение налоксона);
- выраженном кожном зуде (введение малых доз налоксона, дроперидола);
- идиосинкразии (наблюдается при печеночной недостаточности; может выражаться в развитии печеночной колики).

Трамадол относят к “нетипичным анальгетикам” с двойным механизмом действия — подобным наркотическим анальгетикам и антидепрессантам. Трамадол можно безопасно сочетать с НПВС; одновременное применение с антидепрессантами грозит значительным потенцированием их действия. При совместном назначении с успокаивающими средствами и другими наркотическими анальгетиками рекомендуется снижение дозы.

### **Средства адъювантной обезболивающей терапии**

В качестве **адъювантной обезболивающей терапии** назначают ЛС, снижающие

**Таблица 40.6 Рекомендуемые дозы некоторых наркотических анальгетиков**

ЛС	Для пациентов с массой тела более 50 кг		Для пациентов с массой тела менее 50 кг		Комментарии
	внутрь	парентерально	внутрь	парентерально	
Морфин	30 мг каждые 3—4 ч	10 мг каждые 3—4 ч	0,3 мг/кг каждые 3—4 ч	0,1 мг/кг каждые 3—4 ч	Используется как стандарт для сравнения эффективности других средств. Доступен в различных лекарственных формах
Гидро-морфон	2 мг каждые 3—4 ч	1,5 мг каждые 3—4 ч	0,06 мг/кг каждые 3—4 ч	0,015 мг/кг каждые 3—4 ч	Сходен с морфином. Доступен в различных лекарственных формах
Метадон	20 мг каждые 6—8 ч	10 мг каждые 6—8 ч	0,2 мг/кг каждые 6—8 ч	0,1 мг/кг каждые 6—8 ч	Большая длительность действия. Действенен при непереносимости морфина. Может кумулировать в организме
Оксиморфон		1 мг каждые 3—4 ч			
Кодеин	60 мг каждые 4—6 ч	30 мг каждые 4—6 ч	0,5—1 мг/кг каждые 4—6 ч	Не рекомендо- дуется	Сходен с морфином
Гидрокодон	10 мг каждые 3—4 ч		0,2 мг/кг каждые 3—4 ч		Сходен с морфином
Оксикодон	10 мг каждые 3—4 ч		0,2 мг/кг каждые 3—4 ч		Сходен с морфином
Трамадол	50—100 мг каждые 4—6 ч (максимально 400 мг/сут)		50—100 мг каждые 4—6 ч (максимально 300 мг/сут; также и для пациентов старше 75 лет)		Относится одновременно к разряду наркотических и ненаркотических анальгетиков (ингибирует обратный захват серотонина и катехоламинов)

возбудимость ЦНС, повышающие фон настроения.

- Кортикостероиды (дексаметазон внутрь или в/в 16—96 мг/сут, преднизолон внутрь 40—100 мг/сут).
- Противосудорожные ЛС (фенитоин внутрь 300—500 мг/сут, карбамазепин внутрь 200—1600 мг/сут, габапентин внутрь 900—1800 мг/сут).
- Антидепрессанты (амитриптилин внутрь 25—150 мг/сут, дезипрамин внутрь 25—150 мг/сут).

- Нейролептики — при нейропатической боли (метотримепразин в/м 40—80 мг/сут).
- Антигистаминные и местные обезболивающие ЛС.

### **Общие принципы назначения анальгетиков**

#### **Выбор специфического ЛС при специфическом характере болей:**

- выяснить происхождение болей, локализацию, продолжительность,



интенсивность, эффективность прежде использовавшихся анальгетиков;

- провести полноценное физикальное и неврологическое обследование;
- оценить психологические особенности, усугубляющие боль и значение боли для пациента;
- оценить фармакологические характеристики доступных обезболивающих ЛС.

**Подобрать адекватную дозу обезболивающего ЛС для данного пациента:**

- назначить ЛС в дозе, эквивалентной или несколько большей по обезболивающему потенциалу в отношении дозы, ранее использовавшегося ЛС;
- обеспечить систематический прием обезболивающего средства (каждые 3—4 ч);
- проинструктировать пациента, ранее не принимавшего наркотические анальгетики, об использовании их “по потребности”;
- начинать терапию “по потребности” с половинной дозы ЛС;
- проинформировать пациента о возможности развития побочных эффектов (в особенности спутанности сознания, заторможенности).

**Выбрать путь введения ЛС в зависимости от потребностей пациента:**

- в качестве наиболее простого выбрать пероральный путь введения;
- при невозможности перорального и негативном отношении к парентеральному пути введения обсудить вопрос о возможности буккального или трансректального введения;
- при необходимости быстрого повышения дозы наркотических анальгетиков использовать периодическое внутривенное струйное или постоянное (капельное) введение ЛС;
- в домашних условиях, при недоступности внутривенного введения,

использовать периодическое подкожное струйное или подкожное постоянное (капельное) введение препаратов;

- в случае развития побочных эффектов при назначении системных наркотических анальгетиков использовать эпидуральное или интратекальное введение ЛС.

**Использовать комбинации ЛС для повышения эффективности терапии, уменьшения числа побочных эффектов:**

- знать средства адъювантной терапии, усиливающие эффект обезболивания;
- использовать нейростимуляторы для уменьшения выраженности заторможенности (кофеин, метилфенидат);
- использовать трициклические антидепрессанты для лечения нейропатической боли.

**Следить за развитием привыкания:**

- отличать привыкание от прогрессирования опухоли;
- переключиться на использование альтернативного наркотического анальгетика;
- для купирования локализованной боли использовать эпидуральную анестезию или локальное обезболивание.

**Выявлять и устранять побочные эффекты:**

- выявлять угнетение дыхания и использовать налоксон для его устранения;
- комбинировать нейростимуляторы и седативные ЛС;
- использовать противорвотные ЛС при развитии рвоты;
- принимать меры по профилактике запоров;
- при развитии судорог использовать другой анальгетик и успокаивающие ЛС.

**Различать физическую и психологическую зависимость:**

- предотвращать синдром отмены введением 25% дозы наркотического анальгетика или снижением дозы на 10% в сутки;
- при явлениях передозировки морфиноподобных ЛС использовать налоксон для устранения угнетения дыхания без потери обезболивающего эффекта.

**Периодически переоценивать выраженность боли, качество жизни и состояние пациента.****Новые тактики лечения злокачественных новообразований**

Планируется внедрение ЛС, действие которых основано на **блокировании рецепторов факторов роста на опухолевых клетках**, благодаря чему проявляется эффект задержки роста и прогрессии опухоли, потенцирования действия химио- и лучевой терапии. В настоящее время ЛС этого типа находятся в фазе клинических испытаний. Основные из них (трастузумаб и цетуксимаб) представляют собой моноклональные антирецепторные антитела, различным путем блокирующие сигналы роста.

Препараты, **подавляющие ангиогенез** и таким образом препятствующие инвазии и метастазированию опухоли, также находятся в фазе испытаний: антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста, эндостатин, ангиостатин.

**Иммунотерапия опухолей** — одно из перспективных направлений онкологии — подразумевает создание клеточных “противораковых вакцин”. Метод основан на выделении циркулирующих дендритных клеток, нагрузке их опухолевым антигеном с последующим возвращением

в кровотока с целью стимуляции реакций цитотоксического противоопухолевого иммунитета. При раке толстой кишки испытываются вакцины, “нагруженные” карциноэмбриональным антигеном.

**Методы первичной профилактики злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта**

Основные из них включают изменение образа жизни: поддержание нормального индекса массы тела, отказ от курения и злоупотребления алкоголем; увеличение содержания в рационе овощей, фруктов, пищевых волокон и снижение содержания красного мяса и животных жиров.

В профилактике развития первичного рака печени большое внимание уделяется прививке от гепатита В, лечению хронических вирусных гепатитов В и С.

Продолжаются исследования эффективности НПВС, антиоксидантов (ретиноидов, витамина Е, селена и др.), кальция в предотвращении развития злокачественных новообразований.

**Литература**

1. Вудли М., Уэлан А., ред. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета*. Пер с англ. М.: Практика, 1995.
2. Денисов И.Н., Кулаков В.И., Хаитов Р.М. *Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине*. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
3. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вести, 2001.
4. Котельников Г.П., Яковлев О.Г., ред. *Практическая гериатрия: Руководство для врачей*. Самара: Самарский Дом печати, 1995.
5. Cutson T.M. *Management of cancer pain*. *Prim Care*. 1998; 25: 407.

6. *Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J., et al., editors. Harrison's 1. Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998.*
7. *Fishman S.M., et al. The opioid contract in the management of chronic pain. J Pain Symptom Manage. 1999; 18: 27.*
8. *Henry D. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: Results of a collaborative meta-analysis. BMJ. 1996; 312: 1563.*
9. *Herfindal E.T., Gourley D.R., editors. Textbook for therapeutics: drug and disease management. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1996.*
10. *Portenoy R.K. Managing cancer pain poorly responsive to systemic opioid therapy. Oncology. 1999; 13 Suppl 5 2 :25.*

# Глава 41. Нарушения питания и их коррекция

Недостаточность питания	620
Нервная анорексия	624
Нервная булимия	627
Ожирение	629
Парентеральное и энтеральное питание	635
Диетотерапия	640

Любой практикующий врач должен обладать навыком оценки трофологического статуса пациента, что, безусловно, служит неотъемлемой частью непосредственного обследования больного, и определять варианты белково-энергетической недостаточности. Те или иные нарушения питания характерны для различных заболеваний органов пищеварения, а их своевременное выявление и коррекция входят в комплекс ведения гастроэнтерологического пациента.

В индустриально развитых странах мира одной из основных проблем здравоохранения становится ожирение, от которого страдают до 50% населения. В связи с тем, что в последнее время возрастает число пациентов с нервной анорексией и булимией (эти пациенты часто обращаются именно к гастроэнтерологу) возникла необходимость осветить и эти патологические состояния. В главе, посвященной нарушениям питания, приведены основные аспекты фармакотерапии указанных состояний.

Организация энтерального и парентерального питания имеет для ряда пациентов с заболеваниями органов пищеварения жизненно важное значение. В главе представлены показания для искусственного питания, основные виды питательных смесей, возможные осложнения энтерального и парентерального питания и методы их коррекции. Приведены современные представления о диетотерапии, которые претерпели за последние годы существенные изменения.

Питание необходимо для обеспечения и поддержания нормальной работы органов и систем, физической активности, роста и репарации поврежденных тканей. Человеческому организму требуется приблизительно 40 питательных веществ. Питательные вещества считаются незаменимыми, если они не могут синтезироваться в организме и в случае их недостаточности развиваются патологические изменения, которые приходят в норму только при коррекции дефицита. К необходимым питательным веществам относятся незаменимые аминокислоты, водорастворимые и жирорастворимые витамины, минералы и незаменимые жирные кислоты.

## Недостаточность питания

Недостаточность питания развивается при нарушении баланса между поступлением питательных веществ в организм и его потребностями в них и характеризуется синдромами дефицита энергии, белка, витаминов, микроэлементов и электролитов.

### Белково-энергетическая недостаточность

**Белково-энергетическая недостаточность (БЭН)** — состояние, которое характеризуется развитием симптомов дефицита питательных веществ в результате относительной или абсолютной их недостаточности.

---

#### Классификация

---

БЭН проявляется клинически как два различных синдрома. **Квашиоркор** развивается при недостаточном поступлении белков на фоне адекватного потребления энергии и характеризуется дефицитом висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов). Запасы жира и соматический белковый пул могут быть сохранены.

**Маразм** развивается при комбинированной белковой и энергетической недостаточности вследствие нарушения поступления питательных веществ и характеризуется преимущественным истощением запасов жира и соматического пула белков. Висцеральный белковый пул при маразме может быть сохранен.

При обоих состояниях возможен иммунодефицит.

Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние маразм—квашиоркор, для которого свойственно истощение как соматического, так и висцерального пула белков, а также запасов жира в организме. При

промежуточной форме БЭН маразм—квашиоркор всегда имеется иммунодефицит.

Различают первичную БЭН, которая развивается в результате недостаточно потребления пищи, и вторичную БЭН, которая встречается как синдром на фоне других заболеваний.

---

#### Эпидемиология

---

В большинстве развивающихся стран первичная БЭН остается в числе наиболее важных проблем общественного здоровья. У жителей индустриально развитых стран БЭН в большинстве случаев развивается вторично, как следствие других заболеваний. Синдромы БЭН наблюдаются по меньшей мере у 20% госпитализированных пациентов. У значительно большего числа пациентов имеются факторы риска развития синдромов недостаточности питания.

---

#### Этиология и патогенез

---

Причиной первичной БЭН служат недоедание и однообразное питание среди слоев населения, находящихся на грани бедности. Вторичная БЭН квашиоркор встречается при таких острых состояниях, как травма, ожог и сепсис. Вторичная БЭН маразм развивается обычно при

длительно текущих хронических заболеваний, например, при застойной сердечной недостаточности, при онкологических заболеваниях или синдроме приобретенного иммунодефицита. При обоих синдромах причиной БЭН служит как увеличение расхода, так и повышение потребности в питательных веществах.

Основные причины вторичной БЭН.

- Алкоголизм.
- Уменьшение потребления пищи вследствие органических причин: отращивание к пище при онкологических заболеваниях, уменьшение просвета или развитие стриктур в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).
- Нарушение всасывания при экзокринной недостаточности поджелудочной железы, воспалительных заболеваниях кишечника, после резекции кишки.
  - *См. гл. 31 — “Заболевания поджелудочной железы и мочевого пузыря”.*
  - *См. гл. 34 — “Хронические воспалительные заболевания кишечника”.*
- Дефекты транспорта питательных веществ при абеталипопротеинемии (нарушение образования хиломикронов из-за недостаточности аполипопротеина В с последующим снижением всасывания жиров и ограничением поступления витаминов А, Е и К, но не D).
- Нарушение утилизации питательных веществ при сахарном диабете (СД), семейной дисбеталипопротеинемии.
- Повышение потребности в питательных веществах при лихорадке, гипертиреозе, беременности, кормлении грудью, в период роста.
  - *См. гл. 28 — “Основные клинические симптомы и синдромы”.*

БЭН поражает все органы и системы. Механизм действия включает значительную потерю массы тела — МТ, истощение запасов жира и массы скелетных мышц. Потеря от 35 до 40% от исходной МТ счита-

ется фатальной. Белки скелетных мышц и внутренних органов (печень, ЖКТ, почки и сердце) обычно истощаются пропорционально потере МТ. Прогрессирующая БЭН приводит к нарушению функции органов. Уменьшение синтеза белков сыворотки крови в печени приводит к резкому снижению уровня циркулирующих белков. Снижаются сердечный выброс и сократительная способность миокарда. Согласно результатам вскрытия, при тяжелой БЭН развиваются миофибриллярная атрофия и интерстициальный отек сердца.

Слабость и атрофия дыхательных мышц приводят к нарушению респираторной функции. Характерны снижение жизненной емкости легких, частоты и минутного объема дыхания, нарушение мукоцилиарного клиренса. Поражение ЖКТ проявляется атрофией слизистой оболочки и потерей ворсинок тонкой кишки, приводящих к синдрому мальабсорбции. Развиваются панкреатическая и тонкокишечная дисахаридазная недостаточность.

➤ *См. гл. 33 — “Заболевания тонкой кишки”.*

К наиболее значительным патологическим изменениям в организме при БЭН относится нарушение иммунной функции: снижаются число и функциональная способность Т-лимфоцитов, отмечаются различные изменения свойств В-лимфоцитов, гранулоцитов, активности комплемента, что проявляется плохим заживлением ран.

---

## Клинические признаки и симптомы

---

Клинические симптомы маразма.

- Прогрессирующее похудение.
- Истощение подкожного жирового слоя и мышц.
- Апатия, раздражительность.
- Коричневые пятна пигментации на сухой, бледной, холодной коже.

- Ахлоргидрия и понос.
- Потеря либидо у мужчин, аменорея у женщин.

Клинические симптомы квашиоркора.

- Распространенные отеки (анасарка), асцит.
- Апатия, раздражительность.
- Пятнистые участки депигментации кожи.
- Истончение и обесцвечивание волос.
- Увеличение печени.
- Потеря либидо у мужчин, аменорея у женщин.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Для постановки диагноза, кроме оценки клинических симптомов рекомендуют проводить антропометрические и лабораторные исследования.

С целью выявления и классифицирования синдромов БЭН оценивают МТ путем определения индекса МТ (ИМТ) по формуле  $\text{ИМТ} = \text{МТ (в кг)} : [\text{рост (в м)}]^2$ . Если при маразме ИМТ соответствует дефициту МТ, то при квашиоркоре ИМТ может находиться в пределах нормы или свидетельствовать об избытке МТ. К факторам риска развития недостаточности питания относится потеря 10% от исходной МТ в течение 2—3 мес.

Измерение толщины кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) позволяет получить представление о развитии жировой ткани в организме. Для маразма характерны низкие значения КЖСТ, при квашиоркоре КЖСТ может соответствовать норме или превышать нормальные значения. Другим информативным антропометрическим показателем служит окружность мышц плеча (ОМП), которую рассчитывают по формуле:  $\text{ОМП} = \text{ОП (в см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ}$

(в мм), где ОП — окружность плеча на уровне средней трети. ОМП позволяет оценивать состояние скелетных мышц, истощение массы которых может наблюдаться при БЭН.

Оценку висцерального пула белков проводят путем определения уровня альбумина и трансферрина сыворотки крови. Уровень альбумина менее 3,5 г/дл и трансферрина менее 200 мг/дл свидетельствуют о белковой недостаточности и служат диагностическими критериями квашиоркора.

Для белковой недостаточности характерно нарушение иммунитета, поэтому при оценке белкового питания рекомендуется определение такого простого и информативного показателя, как абсолютное число лимфоцитов. Кожная проба с любым микробным антигеном, отражающая гиперчувствительность замедленного типа, может подтверждать иммуносупрессию. Снижение абсолютного числа лимфоцитов менее 2000 в 1 мкл и кожная реактивность на бактериальные антигены менее 10 мм относятся к диагностическим критериям белковой недостаточности.

---

### Общие принципы лечения

---

#### Цели лечения:

- восполнение потерь белка, энергии и микроэлементов;
- коррекция нарушений водно-электролитного баланса;
- борьба с инфекцией;
- предотвращение рецидивов и осложнений БЭН.

Лечение БЭН — медленный процесс, при котором требуется большая осторожность. В первую очередь усилия должны быть направлены на коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, в ча-

стности на восполнение потерь калия, магния, кальция, коррекцию кислотно-основного равновесия (КОС) и на борьбу с инфекцией. На втором этапе лечения осуществляют медленное восполнение запасов белка, энергии и микроэлементов. Взрослые пациенты должны получать 1 г белка в составе 30 ккал на 1 кг МТ. Обязательно сопутствующее введение витаминов и минералов. Можно применять энтеральное или парентеральное питание, причем первое предпочтительнее. От введения жировых эмульсий и лактозы в первое время воздерживаются. В случае тяжелой БЭН питательные смеси можно назначать уже на этапе коррекции нарушений водно-электролитного баланса. В течение всего периода лечения необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами. В среднем организм может усваивать 1,5 г/кг/сут белка в составе 40 ккал/кг/сут энергии. При превышении указанных норм могут наблюдаться негативные последствия. Во время кормления циркулирующие калий, магний, фосфор и глюкоза двигаются внутрь клетки, что может приводить к снижению их уровня в сыворотке крови. Введение воды и натрия одновременно с углеводами может увеличить нагрузку на сердце и вызвать резкое снижение сердечной деятельности и развитие застойной сердечной недостаточности. К осложнениям энтерального питания относятся диарея и синдром мальабсорбции.

Отеки на фоне лечения — доброкачественное состояние, которое следует дифференцировать от застойной сердечной недостаточности. Нарушение реабсорбции натрия в почках и слабая интеграция кожи и кровяных сосудов приводят к развитию отеков в отсутствие других признаков сердечной недостаточности. В такой ситуации пациента следует успокоить, придать возвышенное положение

областям отека и несколько уменьшить содержание натрия во вводимых растворах. Диуретики малоэффективны и могут усугублять недостаточность электролитов, что служит противопоказанием к их применению.

Для профилактики и раннего выявления БЭН у пациентов, находящихся в стационаре, необходимы знания факторов риска, ранних симптомов и признаков этого состояния. При выявлении факторов риска развития недостаточности питания необходимо проводить оценку статуса питания и осуществлять тщательное наблюдение за динамикой МТ, потребностями в питательных веществах и их поступлением в течение всего периода нахождения пациентов в стационаре.

Среди причин БЭН обращают на себя внимание нарушения пищевого поведения, например при алкоголизме, когда пациенты в силу социальной деградации восполняют запасы энергии “пустыми алкогольными калориями”. Кроме того, в последние годы особое внимание уделяется аномалиям пищевого поведения, которые наблюдаются при нервной анорексии и нервной булимии.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вест, 2001; с. 348—389.
2. Becker A.E., et al. *Eating disorders*. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1092.
3. Detsky A.S., Baker J.P., O'Rourke K., et al. *What is subjective global assessment of nutrition status*. JPEN. 1987; 11: 8—13.
4. Hall J.C.H., O'Quigley J., Giles G.R. *Upper limb anthropometry: the value of measurement variance studies*. Am. J. Clin. Nutr. 1980; 33: 1846—8.



## Нервная анорексия

**Нервная анорексия — нарушение пищевого поведения, которое может приводить к развитию тяжелой недостаточности питания и кахексии, и наблюдается преимущественно у лиц женского пола в юношеском и подростковом возрасте из материально обеспеченных семей.**

### Эпидемиология

Примерно 1% девушек и 0,1% юношей страдают нервной анорексией.

### Этиология и патогенез

Причина нервной анорексии неизвестна. Хотя у больных выявляются множественные эндокринные нарушения, большинство авторов придерживаются мнения об их вторичном происхождении по отношению к недостаточности питания, и склоняются к психическим причинам заболевания, однако эта гипотеза не может объяснить все случаи нервной анорексии. Характерно происхождение пациенток из семей, члены которых отличаются целеустремленностью и ориентированы на достижение профессионального успеха. Взаимоотношения в таких семьях могут быть очень сложными или даже деструктивными. Родители, как правило, прямолинейны, много занимаются спортом для поддержания хорошей физической формы, уделяют большое внимание здоровому питанию. Атмосфера в семье побуждает пациенток сохранять контроль над собственным телом путем сведения к минимуму количества принимаемой пищи. С другой стороны, отказ от приема пищи служит попыткой остановить физиологический рост и предотвратить неизбежное

вступление в мир взрослых с их проблемами межличностных отношений, которые подростки наблюдают и сопереживают в семье. Пациенты с нервной анорексией отличаются безукоризненным поведением и сильными личностными характеристиками. Возможны скрытая депрессия и страх.

### Клинические признаки и симптомы

#### Типичные симптомы:

- выраженная боязнь ожирения, несмотря на дефицит массы тела (МТ) и прогрессирующее похудение; резкое ограничение количества принимаемой пищи, применение слабительных, диуретиков и препаратов гормонов щитовидной железы;
- нарушение самооценки МТ и формы тела;
- потеря МТ на 15—25% от исходно нормальной;
- отказ поддерживать МТ на уровне, соответствующем нормальным значениям для возраста пациентов;
- генерализованная недостаточность питания;
- отсутствие трех последовательных менструальных циклов у женщин;
- остеопороз.

#### Гастроэнтерологические проявления нервной анорексии:

- замедленное опорожнение желудка;
- запор;
- желчные камни;
- острый панкреатит.

Течение заболевания часто приводит к самоизоляции пациентов, нере-

пительности и к эмоциональной лабильности. При осмотре выявляют значительное истощение жировой ткани, сухость и шелушение кожи, усиление роста пушковых волос на спине и задней поверхности шеи. Характерны низкий слабый пульс, артериальная гипотония и нарушение толерантности к холоду. При тяжелой недостаточности питания развиваются аменорея, гипоальбуминемия, симптоматический несахарный диабет, мышечная слабость и усталость вследствие потерь калия, возможна псевдоатрофия мозга с расширением внутреннего и наружного ликворных пространств, изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и повышение концентрации гормонов роста в сыворотке крови. Низкая потребность в синтезе желчных кислот может приводить к гиперхолестеринемии.

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика заболевания достаточно сложна, так как множество социальных и психологических факторов способствуют поддержанию “анорексического” поведения.

Для постановки диагноза кроме оценки типичных симптомов рекомендуют проводить антропометрические и лабораторные исследования с целью выявления и классифицирования синдромов недостаточности питания, а также исследование концентрации гормонов роста в сыворотке крови — с целью выявления задержки физиологического развития и исследование уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови — с целью выявления нарушения репродуктивной функции у женщин.

### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят со следующими метаболическими и эндокринными заболеваниями:

- пангипопитуитаризм;
- аддисонова болезнь;
- гипертиреозидизм;
- сахарный диабет;
- болезнь Крона;
- целиакия;
- хронические инфекции;
- рак;
- туберкулез;
- лимфома;
- опухоль гипоталамуса.

### Общие принципы лечения

#### Цели лечения:

- возобновление нормального питания;
- восстановление нормальной МТ;
- решение психологических проблем.

В случаях тяжелой недостаточности питания необходима госпитализация. При ведении пациентов опытными врачами примерно в 2/3 случаев удается восстановить нормальную МТ и менструации. В 50% случаев значительные трудности представляют психические расстройства и устойчивость аномального пищевого поведения. Наиболее часто у пациентов с нервной анорексией после лечения наблюдается ожирение. От 2 до 6% пациентов умирают от осложнений заболевания или от суицидальных попыток.

Из большого числа методов лечения не доказано преимущество ни одного из них. Очень важной составляющей терапии служат поддержка психолога и постоянное участие медицинского персонала. Целесообразно проводить комплексную поведенческую и интенсив-

ную психотерапию. При наличии тяжелого истощения показана коррекция недостаточности питания. Энтеральное или парентеральное питание рекомендуется только в ситуациях, угрожающих жизни пациентов, так как основной целью лечения является восстановле-

ние нормального пищевого поведения. В ряде случаев могут быть эффективны следующие ЛС:

- трициклические антидепрессанты;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- карбонат лития.

# Нервная булимия

**Нервная булимия** — нарушение пищевого поведения, которое характеризуется эпизодами неконтролируемого поглощения избыточного количества пищи с последующими компенсаторными нестандартными действиями, направленными на предотвращение прибавки МТ, в виде попыток вызова рвоты сразу после еды, злоупотребления слабительными и диуретиками, выполнения изнуряющих физических упражнений и периодического голодания.

## Эпидемиология

Подобно нервной анорексии нервная булимия встречается у молодых женщин европеоидной расы из обеспеченных семей. Распознавание заболевания намного сложнее, чем в случаях нервной анорексии, тем не менее ряд исследователей оценивают частоту патологии в пределах 19% среди женщин в возрасте 18—35 лет. Среди мужчин нервная булимия наблюдается крайне редко.

## Этиология и патогенез

В качестве разрешающего фактора рассматривается влияние кратковременных и часто разочаровывающих курсов снижения МТ. Кроме того, в развитии аномального пищевого поведения играют роль социально-культурные, психологические и генетические факторы.

## Клинические признаки и симптомы

- Быстрое потребление чрезмерного количества высококалорийной легкоус-

вояемой пищи (сладости, торты, хлеб, мороженое) тайком от окружающих.

- Неосознанное поглощение пищи во время периодов гиперфагии.
- Прекращение приема пищи только после появления болей в животе, засыпания, появления посторонних лиц или после рвоты съеденной пищей.
- Депрессия и чрезмерное беспокойство по поводу формы и МТ.
- Повторные попытки снижения МТ путем соблюдения жестких диет с очень низкой энергетической ценностью, вызова рвоты после каждого приема пищи и/или злоупотребления слабительными ЛС и диуретиками.
- Колебания МТ более чем на 10 кг, обусловленные чередованием периодов гиперфагии и голодания.
- МТ может быть нормальной, пониженной или повышенной.

## Гастроэнтерологические проявления нервной булимии.

- Эрозивный эзофагит.
- Разрыв пищевода или желудка (редко).
- Дилатация желудка.
- Хроническая диарея как результат злоупотребления слабительными ЛС.
- Нарушения водно-электролитного баланса.
- Панкреатит вследствие переедания.
- Запор.
- Геморрой.

Эпизоды гиперфагии могут беспокоить пациенток несколько раз в день. Пациенты осознают ненормальность своего поведения и боятся, что никогда не смогут его изменить. Поэтому их часто беспокоит чувство вины после эпизодов гиперфагии, приводящее к депрессивному настроению. Мысли пациенток постоянно сосредото-

ны на еде, похудении и внешности. Снижается чувство уверенности в себе, ситуация кажется безнадежной, и появляются суицидальные мысли. Пациенты часто предъявляют жалобы на нарушение сна. Семейные и психологические причины сходны с таковыми у пациенток с нервной анорексией. Однако при булимии чаще отмечается преморбидное ожирение, такие пациенты в большей степени злоупотребляют слабительными ЛС и диуретиками, и характеризуются импульсивным и подчас асоциальным поведением. Менструации, как правило, сохранены.

При физикальном обследовании может обнаруживаться увеличение паращитовидных желез. Рецидивирующая рвота приводит к повреждению зубной эмали, фарингиту, аспирации рвотных масс и нарушениям водно-электролитного баланса. При злоупотреблении слабительными ЛС и диуретиками могут развиваться дегидратация и нарушения водно-электролитного баланса. В отдельных случаях описаны нарушения менструального цикла, тетания и изменения на ЭЭГ.

---

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

---

Диагноз нервной булимии может быть установлен на основании констатации неконтролируемых эпизодов гиперфагии 2 раза в неделю на протяжении последних 3 мес. Для подтверждения диагноза рекомендуют проводить:

- оценку статуса питания с целью выявления и классифицирования возможной недостаточности питания;
- эндоскопию с целью выявления эзофагита как следствия повторной рвоты;
- определение уровня электролитов и кислотно-основного состояния с целью

выявления нарушений водно-электролитного баланса как результата повторной рвоты.

---

### Дифференциальный диагноз

---

Дифференциальный диагноз проводится с психическими заболеваниями.

---

### Общие принципы лечения

---

#### Цели лечения:

- нормализация пищевого поведения;
- решение психологических проблем.

Для лечения булимии и булимарекии необходима индивидуальная, групповая, семейная и поведенческая психотерапия. При выявлении осложнений (аспирационная пневмония, нарушения водно-электролитного баланса) проводится их коррекция. Могут быть эффективными антидепрессанты. Лучшие результаты наблюдаются при назначении **флюоксетина гидрохлорида** и других **селективных ингибиторов обратного захвата серотонина**.

---

### Прогноз

---

Хотя случаи смерти от булимии чрезвычайно редки, долгосрочный психиатрический прогноз при тяжелой булимии значительно хуже, чем при нервной анорексии.

---

### Литература

---

1. Mehler P.S. *Eating disorders*. Hosp. Pract. 1996; 31:109.
2. McGilley B.M., et al. *Assessment and treatment of bulimia nervosa*. Am. Fam. Physician. 1998; 57: 2743.

# Ожирение

---

## Указатель описаний ЛС

---

Орлистат

Сибутрамин

**Ожирение — избыточное накопление жировой ткани в организме, которое возникает в результате положительного энергетического баланса.**

Наиболее точно наличие избытка жировой ткани в организме отражает индекс массы тела (ИМТ). Значения ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> свидетельствуют об избытке МТ и более 30 кг/м<sup>2</sup> — об ожирении.

---

## Классификация

---

Ожирение классифицируется по степени тяжести заболевания: I степень — ожирение легкой степени, диагностируется при ИМТ=30—34,9 кг/м<sup>2</sup>, II степень — ожирение средней тяжести, диагностируется при ИМТ=35—39,9 кг/м<sup>2</sup> и III степень — тяжелое ожирение, диагностируется при ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>.

Наряду с ИМТ большое значение имеет тип распределения жировой ткани в организме. Ожирение верхней половины туловища (грудь, живот, талия) представляет собой большую угрозу для здоровья, чем ожирение нижней половины тела (ягодицы и бедра). У пациентов с увеличением окружности талии (более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин) и отношения окружности талии к окружности бедер (более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин) очень высок риск развития сахарного диабета (СД), инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапной смерти. Накопление жировой ткани внутри брюшной полости (висцеральный жир) в большей степени опасно для здоровья, чем в области подкожно-жировой клетчатки на том же уровне.

---

## Эпидемиология

---

В индустриально развитых странах 59,4% мужчин и 49,9% женщин имеют избыток МТ, а 19,9% мужчин и 25,1% женщин страдают ожирением. Представители негроидной расы, в частности женщины, в большей степени подвержены ожирению, чем лица европеоидной расы, и ожирением чаще страда-

ют представители бедных слоев общества, чем обеспеченные, независимо от расы. Среди лиц молодого и среднего возраста смертность от сердечно-сосудистых и других заболеваний, растет пропорционально степени тяжести ожирения. Относительный риск развития заболеваний, обусловленных ожирением, снижается с возрастом, и для лиц старше 75 лет избыток МТ перестает быть фактором риска развития указанной патологии.

---

### Этиология и патогенез

---

До недавнего времени ожирение рассматривалось как прямое следствие малоподвижного образа жизни и потребления избытка энергии. Хотя эти факторы вне всяких сомнений приводят к ожирению, на сегодняшний день появились доказательства генетических влияний на развитие заболевания. ИМТ усыновленных детей имеет тесную связь с ИМТ их биологических родителей. При обследовании близнецов выявлены значительные генетические влияния на ИМТ при незначительном влиянии условий окружающей среды в детстве. От 40 до 70% случаев ожирения могут быть объяснены генетической природой заболевания. В экспериментах на мышах идентифицированы пять генов, контролирующих аппетит. Мутации каждого гена приводят к ожирению. Один ген кодирует выработку в жировой ткани пептида лептина, который подавляет синтез или секрецию гипоталамического нейропептида Y, мощного стимулятора пищевой активности, а второй ген кодирует рецептор лептина в головном мозге. Три других гена влияют на передачу импульса от рецептора лептина по нервным путям. Идентифицированы другие гены-кандидаты, от-

ветственные за ожирение. Однако одичные мутации определяются у очень небольшого числа лиц. Большинство случаев ожирения, без сомнений, развивается в результате взаимодействия нескольких генов, факторов окружающей среды и поведения.

Менее чем у 1% пациентов выявляется вторичная природа ожирения. Гипотиреозидизм и синдром Кушинга относятся к наиболее частым причинам, которые могут быть выявлены уже при физикальном обследовании пациентов с необъяснимой недавней прибавкой МТ. Такие больные нуждаются в тщательном эндокринологическом обследовании и оценке результатов специальных исследований.

Ожирение служит причиной значительного роста заболеваемости и смертности. К наиболее важным и частым последствиям ожирения относятся артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, ИБС, СД типа 2 и другие эндокринные нарушения, дегенеративные заболевания суставов, нарушение респираторной функции, протеинурия, повышение концентрации гемоглобина и психосоциальная нетрудоспособность. У пациентов с ожирением чаще развиваются рак толстой и прямой кишки и предстательной железы у мужчин; рак матки, билиарного тракта, молочных желез и яичников у женщин; тромбоэмболические заболевания; желчные камни, рефлюкс-эзофагит и болезни кожи. Очень высок риск хирургических/гинекологических вмешательств.

---

### Клинические симптомы и признаки влияния ожирения на органы и системы

---

- АГ: на каждые 10 кг избытка МТ систолическое артериальное давление

(АД) повышается на 3 мм рт. ст., диастолическое АД — на 2 мм рт. ст.

- ИБС.
- Кардиомегалия, сердечная недостаточность.
- Тромбофлебит и тромбоэмболические осложнения.
- Альвеолярная гиповентиляция (пиквикский синдром).
- СД (снижение чувствительности периферических тканей к инсулину).
- Нарушение менструального цикла (удлинение до 36 дней).
- Гиперлипидемия.
- Желчные камни (у 35% женщин с ожирением).
- Цирроз печени.
- Тромбоз почечных вен.
- Снижение клеточного иммунного ответа (особенно у молодых пациентов) и ограничение фагоцитарной активности гранулоцитов; Плохое заживление ран.
- Артрозы суставов, испытывающих наибольшую нагрузку (позвоночник, тазобедренные, коленные суставы).

### Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При расспросе пациента необходимо обращать внимание на возраст, в котором появились первые признаки заболевания, недавние изменения МТ, семейный и профессиональный анамнез, пищевые привычки, физические нагрузки, вредные привычки, недавние попытки снижения МТ и психосоциальные факторы. Особое внимание следует уделять указаниям в анамнезе на применение слабительных ЛС, диуретиков, гормонов, пищевых добавок и других ЛС.

Для постановки диагноза рекомендуют проводить следующие исследования:

- Определение ИМТ с целью оценки и классифицирования ожирения по степени тяжести.
- Измерение окружности талии и определение отношения окружности талии к окружности бедер с целью определения характера распределения жировой ткани в организме.
- Оценку пищевых привычек и пищевого поведения для выявления положительного энергетического баланса.
- Для установления вызванных ожирением изменений в системах и органах рекомендуют проводить следующие лабораторные и инструментальные исследования:
- Определение АД с помощью широкой манжеты для выявления АГ.
- Оценку гликемического профиля и проведение теста на толерантность к глюкозе для выявления СД типа 2.
- Определение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности в сыворотке крови для выявления нарушений липидного обмена.
- Проведение ЭКГ и эхокардиографии с целью выявления патологии сердца и системы кровообращения.
- Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с целью выявления гиперурикемии.

### Дифференциальный диагноз

Проводится с вторичными формами ожирения при следующих заболеваниях:

- Адипозогенитальная дистрофия (синдром Фрелиха);
- Синдром Лауренса—Мона—Бидла;
- Синдром Штейна—Левенталя;
- Синдром Прадера—Лабхарта—Вилли—Фанкони;
- Синдром Кушинга;
- Гипотиреоз.



## Общие принципы лечения

### Цели лечения:

- долгосрочная модификация пищевых привычек и пищевого поведения;
- изменение образа жизни.

Тесный контакт и взаимопонимание пациента и врача представляются более важными, чем специфические рекомендации предписанных схем лечения. Полезно предоставлять право выбора разгрузочной программы пациенту, это увеличивает шансы на успех и снижает чувство фрустрации как пациента, так и врача. Программу лечения будет выполнять только пациент с сильной мотивацией. Поэтому могут оказаться полезными попытки идентифицировать мотивации пациента, например, путем повторных опросов с записью в дневнике каждые 3 дня на фоне назначенной диеты. Наибольший успех имеют программы с комплексным подходом к снижению МТ, включающие применение диет с низкой энергетической ценностью пищи, модификацию пищевого поведения и изменение пищевых привычек, занятия аэробными упражнениями и социальную поддержку. Упор должен быть сделан на непрерывное снижение МТ. Составление диеты основывается на выполнении принципов питания, которые позволяют вести здоровый образ жизни лицам, не страдающим ожирением, к ним относятся низкое содержание жира в пище, высокое содержание сложных углеводов и пищевых волокон. Особое внимание обычно уделяется ограничению употребления продуктов с высокой энергетической ценностью, но бедных витаминами и микроэлементами, как, например, жир, сахар и алкоголь. Диеты, ограничивающие прием углеводов и содержащие большое количество белка или жиров, не имеют преимуществ. Также

малоэффективно одноразовое питание. Для поддержания МТ на достигнутом уровне необходимо стойкое изменение пищевого поведения. На сегодняшний день существуют программы модификации пищевого поведения, которые можно рекомендовать пациентам. Особенно полезным представляется обучение их ряду простых приемов. В первую очередь, это планирование и поддержание полученных результатов. Пациенту рекомендуют самому составлять меню и определять объем физических упражнений, а также записывать актуальные моменты своего поведения. Таким способом пациент учится распознавать мотивы, побуждающие к приему пищи (эмоциональные, ситуационные и др.), и каким путем их избегать или контролировать. Для многих больных могут оказаться полезными системы поощрения и финансовые контракты, по условиям которых пациенты получают материальное вознаграждение или выплачивают штрафы.

В ряду многочисленных методик снижения МТ большое преимущество имеют физические упражнения. Занятия аэробными упражнениями напрямую повышают дневной расход энергии и особенно полезны для длительного поддержания МТ на достигнутом уровне. Физические упражнения позволяют сохранить тощую МТ — масса всей нежировой ткани, состоящая из скелетной мускулатуры (30%), висцеральных органов (20%) и костной ткани (7%) и частично препятствуют снижению расхода базальной энергии, что наблюдается при лечебном голодании.

Социальная помощь значительно способствует эффективности программ по борьбе с ожирением. Тесный контакт пациента с врачом, участие семьи и группы поддержки могут оказать пользу при попытках изменения образа жизни, а также не допустить социальной изоляции пациентов, страдающих ожирением.

Пациентам с тяжелым ожирением и осложнениями, угрожающими жизни больного, могут потребоваться более агрессивные методы лечения. К быстрой потере МТ приводят диеты с очень низкой энергетической ценностью (менее 800 ккал/сут), что может сопровождаться развитием метаболических осложнений ожирения. Обычно пациентам рекомендуется придерживаться этой диеты в течение 4—6 мес, при этом они теряют в среднем 1—2 кг в неделю. Однако при недостаточной сбалансированности быстрых разгрузочных диет необходимо учитывать возможность развития осложнений. Диеты с очень низким содержанием углеводов (менее 50 г/сут) приводят, особенно в первые дни, к тяжелым потерям натрия, калия и воды. При уменьшении уровня натрия резко снижается АД, что может привести к ишемическому инсульту у больных с атеросклеротическими изменениями сосудов. При дефиците калия может наблюдаться нарушение сердечного ритма. При возобновлении приема углеводов эти осложнения исчезают, но отмечается прибавка МТ 2—3 кг. Диеты с низким содержанием углеводов могут приводить к повышенному образованию кетонных тел, снижению выделения почками мочевой кислоты и повышению ее концентрации в сыворотке крови. По мере уменьшения кетоза мочевая кислота начинает выделяться в больших количествах с мочой, что может послужить причиной образования камней или в мочевыводящих путях или в редких случаях к острой почечной недостаточности. Исходя из изложенного рекомендуемое содержание углеводов в диете должно составлять не менее 90 г/сут.

Соблюдение диеты с низким содержанием белка может повлечь за собой истощение массы сердечных и скелетных мышц и нарушения сердечного ритма. Рекомендуемое количество белка в разгрузочных диетах должно быть не менее

50 г/сут. При многонедельном соблюдении разгрузочных диет без дополнительного приема витаминов и микроэлементов возможно развитие их дефицита. В отсутствие противопоказаний рекомендуется употреблять 2—3 л жидкости в день.

Побочные эффекты похудения (слабость, ортостатическая артериальная гипотензия, нарушение толерантности к холоду, нарушения водно-электролитного баланса) наблюдаются пропорционально степени уменьшения энергетической ценности пищи и обуславливают необходимость в регулярном наблюдении врача. К другим, более редким осложнениям разгрузочных диет относятся подагра, желчнокаменная болезнь и нарушения ритма сердца. Хотя снижение МТ при соблюдении диет с очень низкой энергетической ценностью пищи происходит значительно быстрее, отдаленные результаты их применения эквивалентны результатам традиционных диет. Это связано с их недостаточно длительным эффектом (0—40%). Поэтому наиболее целесообразным считается долгосрочное изменение характера питания. Кроме того, для поддержания достигнутого снижения МТ требуются изменение образа жизни и ежедневные физические упражнения.

Для лечения ожирения применяют катехоламинергические и серотонинергические ЛС. К катехоламинергическим ЛС относятся **амфетамин** (с высоким потенциальным риском развития зависимости) и не содержащие амфетамин, подавляющие аппетит **фентермин**, **диетилпропион** и **мазиндол**. В сентябре 1997 г. серотонинергические препараты **фенфлюрамин** и **диетилпропиол** были сняты с продаж после появления сообщений о поражении клапанов сердца на фоне приема этих ЛС.

Серотонинергической активностью обладают также ряд антидепрессантов, например **флюоксетин** и **сертралин**.

В последнее время созданы два новых ЛС для лечения ожирения: **сибутрамин** и **орлистат**. **Сибутрамин** блокирует поступление серотонина и норэпинефрина в центральную нервную систему. **Орлистат** снижает всасывание жира в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Прием **сибутрамина** приводит к потере МТ на 5—10 кг в течение 6 мес. К побочным эффектам относятся сухость во рту, анорексия, запор, бессонница и синкопальные состояния. У менее 5% пациентов сибутрамин может повышать АД.

**Орлистат** — первый препарат для лечения ожирения, местом приложения которого служит не нервная система, а ЖКТ. Орлистат снижает абсорбцию жира путем ингибирования липазы в кишечнике. К побочным действиям орлистата относятся диарея, метеоризм, схваткообразные боли в животе, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что потеря МТ на фоне приема орлистата в течение 2 лет на 2—4 кг больше, чем на фоне применения плацебо.

Хотя эффективность сибутрамина и орлистата признается во всем мире, клиническая эффективность при длительном применении этих препаратов неизвестна.

**А** Сибутрамин внутрь 10 мг/сут  
**или**  
Орлистат внутрь 120 мг 3 р/сут  
во время еды

Катехоламинергические препараты (**фентермин**, **диетилпропион**, **мазиндол**) могут применяться только в качестве краткосрочной терапии, что значительно ограничивает их клиническую значимость.

Несмотря на то что хирургические вмешательства служат последним эта-

пом лечения ожирения, операции проводятся большому числу пациентов. Наиболее распространены вертикальная гастропластика и операция обходного шунтирования желудка. В ряде центров эти процедуры выполняют лапароскопически. Обе операции приводят к значительному снижению МТ, по данным ряда исследований, до 50% от исходной МТ. Результаты прямого сравнения обеих операций свидетельствуют, что наложение анастомоза более эффективно. Осложнения наблюдаются у 50% пациентов и включают перитонит при несостоятельности анастомоза, грыжи брюшной стенки, расхождение швов, образование желчных конкрементов, развитие нейтропатии, краевых язв, стеноза желудка, инфекции ран, тромбоэмболических заболеваний, нарушения питания и симптомов поражения ЖКТ. Летальность в течение 30 дней после операции достигает 1%. Международные рекомендации допускают применение хирургических методов лечения ожирения только у лиц с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> или у пациентов с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> и осложненным течением заболевания.

## Литература

1. Bray G.A., Tartaglia L.A. Medical strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672—7.
2. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults — the evidence report. *Obesity Res.* 1998; 6 Suppl 2: S51—S209.
3. Wadden T.A., Foster G.D. Behavioral treatment of obesity. *Med. Clin. N. Am.* 2000; 84: 441—61.
4. Yanovsky S.Z., Yanovsky J.A. Drug therapy: obesity. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 591—602.

## Парентеральное и энтеральное питание

Необходимость назначения искусственного парентерального или энтерального питания может возникнуть в тех случаях, когда пациент в силу механических или функциональных изменений ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не может получать пищу естественным путем или существует необходимость создания функционального покоя ЖКТ и органам, участвующим в пищеварении (поджелудочная железа, желчный пузырь). С учетом меньшего риска развития осложнений и сохранения физиологических путей поступления питательных веществ более предпочтительным считается **энтеральное питание**. При наличии противопоказаний к назначению энтерального питания должно проводиться **парентеральное питание**. В целом при проведении искусственного питания по возможности следует соблюдать физиологические основы питания.

Искусственное питание должно проводиться в тех случаях, когда пациент не должен, не может или не хочет принимать пищу. Целью терапии служит обеспечение адекватным количеством энергии и поддержание метаболических процессов в организме. Различают следующие виды питания:

- энтеральное питание: пероральное, желудочное, тонкокишечное;
- парентеральное питание: через периферические вены и через центральные вены.

При нормальном питании соотношение содержания углеводов, белков и жиров в пище составляет 50 : 20 : 30. Это соотношение в принципе можно брать в

основу при составлении питательных смесей. Свободные аминокислоты должны вводиться в организм в количестве 1—1,5 г на 1 кг массы тела (МТ), при необходимости количество аминокислот можно повышать до 2—4 г на 1 кг МТ в сутки. Углеводы следует вводить из расчета не более 4 г на 1 кг МТ в сутки. Представляется целесообразным вводить в составе смесей глюкозу и ксилит, чтобы распределить нагрузку между внутриклеточными путями обмена веществ. Преимущественное введение одного компонента углеводов может приводить к увеличению образования нежелательных метаболитов, и этого следует избегать. В настоящее время не рекомендуют применять фруктозу и сорбит в составе питательных смесей, так как у пациентов с нераспознанным врожденным нарушением толерантности к фруктозе может развиваться тяжелая гипогликемия, обусловленная печеночной и почечной недостаточностью. Следует обращать внимание также на то, чтобы, по крайней мере, 1/3 вводимых углеводов составляла глюкоза. Как при энтеральном, так и при парентеральном питании жиры вводят в виде длинноцепочечных триглицеридов. Некоторые смеси для энтерального питания содержат среднецепочечные жиры, которые могут напрямую всасываться через портальную вену.

Незаменимые питательные вещества (незаменимые аминокислоты, витамины, электролиты и микроэлементы) должны вводиться в каждом конкретном случае, так как организм не может их синтезировать.

## Парентеральное питание

Показаниями к проведению парентерального питания служат:

- недостаточность питания у пациентов, не способных принимать пищу пероральным путем, например, при бессознательном состоянии, искусственной вентиляции легких, рецидивирующей рвоте вследствие химиотерапии, психических нарушениях (нервная анорексия) синдроме короткой кишки, тяжелой острой диарее;
- необходимость создания абсолютного функционального покоя кишке (послеоперационный период, хронические воспалительные заболевания кишки, кишечные фистулы свищи);
- необходимость исключения стимуляции органов, участвующих в пищеварении, например желчного пузыря при остром холецистите, поджелудочной железы при остром панкреатите;
- полная или частичная обструкция верхних отделов ЖКТ (рак пищевода, рак желудка).

**Питательные смеси** для парентерального питания могут состояться в соответствии с индивидуальными потребностями практически каждого пациента. Основные парентеральные смеси содержат декстрозу, аминокислоты и воду. При необходимости смеси можно обогащать электролитами, минералами, микроэлементами, витаминами и ЛС. Стандартные смеси для центрального венозного питания содержат 25—35% декстрозы и 2,75—6% аминокислот в зависимости от потребностей организма. Осмолярность этих смесей обычно составляет менее 1800 мосм/л, и их вводят через центральные вены. Через периферические вены вводят смеси с низкой осмолярностью. Стандартные смеси для введения в

периферические сосуды содержат 5—10% декстрозы и 2,75—4,25% аминокислот. Осмолярность этих смесей составляет 800—1200 мосм/л и часто служат причиной тромбофлебитов и инфильтрации по ходу вены. Парентеральные смеси обеспечивают организм адекватными количествами белка, но недостаточным количеством энергии. Дополнительные источники энергии можно вводить в виде жировых эмульсий, которые выпускаются в виде 10—25% растворов и содержат 1,1 и 2,2 ккал/мл соответственно. Внутривенные жировые эмульсии изотоничны, и их можно вводить через периферические вены. В среднем в сутки пациенты могут получать 200—500 мл 20% жировой эмульсии. Таким способом можно вводить до 60% от общего количества калорий. Введение жировых эмульсий возможно и через центральные вены. В этих случаях концентрацию декстрозы необходимо снижать, чтобы фиксировать вводимое количество энергии. Жировые эмульсии в количествах, эквивалентных декстрозе, позволяют сберечь белок. Введение жировых эмульсий снижает выраженность нарушения толерантности к углеводам, продукцию углекислого газа, тормозит развитие жировой инфильтрации печени и повышает утилизацию питательных веществ у пациентов с гипергликемией, респираторной недостаточностью и заболеваниями печени. Внутривенные жировые эмульсии могут широко применяться у пациентов с большими потребностями в энергии. В недавно проведенных исследованиях показано, что максимальная утилизация глюкозы составляет примерно 5—7 мг/кг/мин. Поэтому пациенты, нуждающиеся в дополнительной энергии, могут получать жиры, что позволяет избе-

гать чрезмерного введения декстрозы. Введение жировых эмульсий позволяет также проводить профилактику недостаточности незаменимых жирных кислот. Оптимальное соотношение углеводов и жиров в парентеральном питании еще не определено.

Скорость введения парентеральных смесей в начале терапии должно быть небольшим, чтобы не допустить развития гипергликемии и других метаболических нарушений. Смеси вводят с начальной скоростью 50 мл/ч, через 24 ч скорость введения может быть увеличена.

**Осложнения.** Осложнения парентерального питания через центральные вены встречаются у 50% пациентов. Большинство из них незначительны и легко поддаются коррекции. В 5% случаев развиваются тяжелые осложнения.

Различают механические (в связи с постановкой катетера) и метаболические осложнения.

**Механические осложнения** встречаются при неправильной установке или повреждении и окклюзии катетера. Включают пневмоторакс, гемоторакс, разрыв артерии, воздушная эмболия и

повреждение грудного сплетения. Частота этих осложнений зависит во многом от опыта врача, выполняющего процедуру, но встречается в 1—2% случаев даже в крупных центрах. Поэтому до начала введения растворов место установки катетера должно быть определено при рентгенографии грудной клетки. К другим осложнениям относятся тромбоз катетера, инфицирование и сепсис. Пациентам с катетером в центральной вене, у которых появляется лихорадка без видимых причин, следует изменить пути введения питательных веществ, быстро определить тип возбудителя и начать антибиотикотерапию. Катетерный сепсис встречается в 2—3% случаев, даже при проведении оптимальной профилактики инфекции.

**Метаболические осложнения** при центральном введении питательных смесей встречаются у 50% пациентов и включают гипер- и гипогликемию, нарушения водно-электролитного баланса и др. Большинство их незначительны и легко устранимы, поэтому прекращение парентерального питания редко бывает необходимым.

## Энтеральное питание

**Показания** к проведению энтерального питания.

- Нарушения сознания.
- Нарушения глотания.
- Механические преодолимые нарушения пассажа пищи.
- Дыхательная недостаточность.
- Психические заболевания.

**Противопоказания** к проведению энтерального питания.

- Стеноз ЖКТ (воспаление или опухоль).
- Расширение вен пищевода.

- Значительные нарушения всасывания.
- Синдром короткой кишки.
- Свищи между желудком и толстой или тонкой кишкой.
- Перитонит.
- Острый панкреатит.
- Атония или паралитическая непроходимость желудка либо тонкой кишки.
- Тяжелый гастроэнтерит.
- Выраженная диарея.
- Токсический мегаколон.

- Свежие анастомозы.
- Острая сосудистая или почечная недостаточность.

Количество вводимой жидкости зависит от индивидуальных потребностей организма и в среднем должно составлять 40 мл на 1 кг МТ в сутки. Различают **полноценные стандартные питательные смеси**, которые состоят в основном из полисахаридов, полипептидов и частично из триглицеридов, и **химически точные питательные смеси**, которые содержат свободные аминокислоты, олиго- или моносахариды.

**Полноценные питательные смеси** характеризуются: по осмолярности (изотонические или гипертонические), по содержанию лактозы (наличие или отсутствие), по молекулярной форме белковых компонентов (интактные белки; пептиды или аминокислоты), по количеству белка и энергетической ценности и по содержанию пищевых волокон. Для большинства пациентов предпочтительны стандартные изотонические питательные смеси, не содержащие лактозу и пищевые волокна, и содержащие умеренное количество жира и интактный белок. Большинство стандартных изотонических смесей содержат 1000 ккал и около 37—45 г белка на 1 л.

Если у пациентов имеются нестандартные потребности или нужный состав раствора не производится промышленным путем, то для возмещения дефицита отдельных питательных веществ и дополнения полноценных питательных смесей применяют **модульные смеси**, представленные одной группой питательных веществ (белки, углеводы или жиры).

**Элементные, или специальные, питательные смеси** содержат гидролизаты белков либо кристаллические аминокислоты и небольшое количество жи-

ров. Эти смеси назначают пациентам с мальабсорбцией, с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и при нарушении всасывания жиров. Элементные питательные смеси гипертоничны и часто могут вызывать тяжелую диарею. Формулы элементарных питательных смесей составлены для определенных клинических ситуаций — в состав смесей при почечной недостаточности входят в основном, незаменимые аминокислоты; или при нарушении всасывания жиров среднецепочечные триглицериды; или при дыхательной недостаточности и задержке  $\text{CO}_2$  (смеси содержат много жиров); или при печеночной энцефалопатии или тяжелой травме, количество аминокислот с разветвленными цепями. Однако в большинстве случаев на практике эти составы не являются более эффективными, чем стандартные питательные смеси.

Введение смесей для энтерального питания должно осуществляться путем непрерывной инфузии, желательно с помощью инфузионного насоса. Изотоническое кормление необходимо начинать с полной силой со скоростью около 25—33% от скорости в конце инфузии. Введение гипертонических смесей рекомендуют начинать осторожно, скорость кормления можно увеличивать каждые 6 ч при хорошей переносимости.

**Осложнения.** Незначительные осложнения при питании через назогастральный зонд встречаются у 10—15% пациентов. К желудочно-кишечным осложнениям относятся диарея (наиболее часто), нарушение опорожнения желудка, рвота, эзофагит и иногда желудочно-кишечное кровотечение. Диарея может быть обусловлена неадекватной осмотической нагрузкой или присутствием, например, жира или лактозы в питательном растворе. При этом следует искать другие причины диареи, такие как по-

бочные эффекты антибиотиков или других ЛС, инфекции и др.

Механические осложнения зондового питания потенциально очень опасны. К наиболее тяжелым осложнениям относится аспирация смеси. Тщательный мониторинг пациентов, получающих зондовое питание, позволяет снизить частоту осложнений на 1—2%. Такие незначительные механические осложнения как обструкция или смещение зонда встречаются часто и легко устраняются.

Метаболические осложнения энтерального питания в большинстве случаев быстро поддаются коррекции. К наиболее распространенным метаболическим осложнениям относятся гипернатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и азотемия.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. М.: М-Вести, 2001; с. 348—389.
2. Попова Т.С., Тамазошвили Т.Ш., Шестпалов А.Е. *Парентеральное и энтеральное питание в хирургии*. М.: М-Сити, 1996; с. 221.
3. Jeejeebhoy K.N. Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 160—3.
4. Koretz R.L., Lipman T.O. Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001; 121: 970—1001.
5. Mahesh C., et al. Extended indications for enteral nutritional support. *Nutrition*. 2000; 16: 129.



## Диетотерапия

Диеты могут быть использованы наряду с медикаментозной терапией многих заболеваний. Для определения вида и механизма диетических нарушений в большинстве случаев необходима консультация диетолога.

Терапевтические диеты разделяют на три группы: диеты с измененной консистенцией продуктов; диеты с ограничением или изменением содержания питательных компонентов; диеты с дополнительным содержанием питательных компонентов.

### Диеты с измененной консистенцией продуктов

#### Обычная жидкая диета

Эта диета обеспечивает адекватное поступление жидкости, 500—1000 ккал в виде простых сахаров и некоторых электролитов. В ее составе отсутствуют пищевые волокна, поэтому при ее применении требуются минимальное пищеварение и минимальная двигательная активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Обычная жидкая диета показана пациентам с послеоперационной непроходимостью кишечника, острым гастроэнтеритом, частичной непроходимостью кишечника, а также при подготовке к диагностическим процедурам. Эту диету применяют на начальном этапе лечения пациентов, длительное время не получавших питания естественным путем. Ввиду низкой энергетической ценности и минимального количества белка обычная жидкая диета может назначаться только в течение короткого времени.

#### Полноценная жидкая диета

Полноценная жидкая диета обеспечивает поступление достаточного количества воды и при необходимости адекватного количества энергии и белка. Витамины и минералы (особенно фолиевая кислота, железо и витамин B<sub>6</sub>) со-

держатся в этой диете в недостаточном количестве и их следует назначать дополнительно. Молочные продукты, супы, яйца и мягкие зерновые используют в качестве добавок к жидкости. В состав диеты можно вводить пищевые добавки, изготовленные промышленным путем. Полноценную жидкую диету можно применять во многих случаях вместо обычной жидкой диеты. Чаще ее назначают после курса обычной жидкой диеты.

#### Мягкие диеты

Мягкие диеты предписывают пациентам, не способным жевать или глотать твердые либо грубые продукты. Диета содержит только мягкие продукты; большинство сырых фруктов и овощей, хлеб и крупы грубого помола исключаются. Мягкие диеты обычно назначают при переходе от полноценной жидкой диеты к нормальному питанию в послеоперационном периоде, у ослабленных пациентов, у пациентов с недостаточным количеством зубов, после операций на голове и шее, со стриктурами пищевода и при нарушениях актов жевания и глотания.

Состав мягких диет может удовлетворять потребности организма в питательных веществах.

## **Диеты с ограничением питательных компонентов**

Эти диеты ограничивают или исключают практически любые питательные вещества либо компоненты продуктов. Наиболее часто применяются диеты с низким содержанием натрия, жира и белка. Кроме того, существуют диеты, ограничивающие содержание глютена (используются при целиакии), калия и фосфора (при почечной недостаточности) и исключают ряд продуктов (при пищевой аллергии).

### **Диеты с ограничением натрия**

Диеты с низким содержанием натрия применяют при артериальной гипертензии (АГ) и состояниях, сопровождающихся задержкой натрия в организме и отеками, особенно при застойной сердечной недостаточности, хронических заболеваниях печени и хронической почечной недостаточности. Ограничение поступления натрия с пищей позволяет значительно снизить дозу диуретиков и предотвратить их побочные эффекты. Экскреция калия напрямую связана с выделением натрия дистальными почечными канальцами, поэтому уменьшение приема натрия позволяет снизить потери калия, наблюдающиеся при проведении диуретической терапии.

Обычная диета содержит 4—6 г натрия в день. Диеты без дополнительной добавки поваренной содержат примерно 3 г натрия в день. При дальнейшем ограничении можно добиваться снижения потребления натрия до 2 и 1 г в день. Однако диеты со значительным ограничением поваренной соли пациентам очень трудно соблюдать поэтому они редко назначаются.

Общее количество натрия складывается из натрия, содержащегося в продуктах из поваренной соли,

используемых при приготовлении пищи, и поваренной соли на столе, которой присаливается пища. Примерно 1/3 от общего количества натрия поступает от каждой составляющей. Диеты с содержанием натрия 2 г в день наиболее просты для составления и применения. Такие диеты в основном исключают использование поваренной соли в процессе приготовления пищи и продукты с высоким содержанием поваренной соли. У пациентов, которые придерживаются такой диеты в течение 2—3 мес, исчезает потребность подсаливать продукты и они могут придерживаться ограниченного потребления поваренной соли в течение неопределенно длительного времени. Большинство пациентов с АГ легкой степени добиваются снижения артериального давления — АД (примерно на 5 мм рт. ст. диастолического АД) только путем ограничения потребления поваренной соли. Другим пациентам для снижения АД требуется большее ограничение потребления поваренной соли (примерно до 1 г натрия в день). Диета с содержанием натрия 1 г в день требует значительного ограничения продуктов, содержащих поваренную соль. В настоящее время в продаже имеются специальные продукты с низким содержанием натрия для облегчения составления диет. Однако большинству пациентов сложно соблюдать эти диеты.

### **Диеты с ограничением жиров**

Традиционные диеты, ограничивающие поступление жиров с пищей, применяются для лечения синдрома мальабсорбции жиров. Такие диеты способствуют снижению выраженности симптомов диареи/стеатореи благодаря уменьшению количества жирных кислот в толстой кишке независимо от причины нарушения всасывания. Степень ограничения содержа-

ния жиров в диете зависит от выраженности симптоматики. Пациентам с тяжелой мальабсорбцией можно ограничивать количество жира до 40—60 г в день. Диеты, содержащие 60—80 г жира, рекомендуются пациентам с менее тяжелыми нарушениями всасывания.

В целом диеты, ограничивающие жиры в пище, допускают употребление в пищу жареного, печеного или вареного мяса, рыбы и птицы с удаленной кожей в качестве основного источника белка и нежирных молочных продуктов. Рекомендуется избегать десертов, соусов и подлив.

### **Диеты с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров**

Диеты с низким содержанием жиров и холестерина остаются распространенным способом лечения гиперлипидемии. Подобные диеты рекомендуются при сахарном диабете (СД) и для профилактики ишемической болезни сердца. Современные рекомендации по профилактике онкологических заболеваний также включают ограничение потребления насыщенных жиров.

Цель применения этих диет заключается в ограничении общего количества жира до 30% от общей энергетической ценности пищи. Насыщенные жиры ограничивают до 10% от общей энергетической ценности пищи и пищевой холестерин — до 300 мг в день. Насыщенные жиры могут восполняться сложными углеводами или (если позволяет энергетический баланс) ненасыщенными жирами. Насыщенные

жиры, общие жиры и пищевой холестерин можно ограничивать в большей степени, но результаты проведенных исследований свидетельствуют, что чрезмерное снижение содержания жиров в пище дает небольшие преимущества в общей модификации липидов сыворотки крови.

### **Диеты с ограничением белков**

Диеты с ограничением белка применяются для лечения пациентов с печеночной энцефалопатией при хронических заболеваниях печени и пациентов с хронической почечной недостаточностью, чтобы снизить темпы прогрессирования заболевания на ранних стадиях и симптоматику уремии на поздних стадиях заболевания. Пациентам с врожденными нарушениями метаболизма аминокислот и другой патологией, ведущей к гипераммониемии, также требуется ограничивать поступления белков или отдельных аминокислот с пищей.

Ограничение белков в пище позволяет снижать продукцию остаточных продуктов азотистого обмена. Обеспечение адекватного поступления энергии из небелковых источников должно создавать условия для рационального расходования белков. Употребляемые с пищей белки должны быть высокого биологического уровня и поступать в количестве, достаточном для удовлетворения минимальных потребностей организма. Для большинства пациентов достаточно 0,6 г на 1 кг массы тела в день. Пациентам с тяжелой энцефалопатией в ряде случаев показано более значительное ограничение пищевых белков.

## Диеты с повышенным содержанием питательных компонентов

### Диеты с высоким содержанием пищевых волокон

Пищевые волокна — это разнородная группа составных частей растений, которые устойчивы к процессам пищеварения в желудочно-кишечном тракте человека. Обычная диета содержит примерно 5—10 г пищевых волокон в день. Согласно данным эпидемиологических исследований в популяциях, потребляющих в пищу большие количества пищевых волокон, ниже частота ряда желудочно-кишечных заболеваний, включающих дивертикулит и рак толстой кишки. Большинство авторов рекомендуют для поддержания здоровья употреблять в пищу большое количество пищевых волокон.

Диеты с высоким содержанием пищевых волокон (20—35 г в день) часто применяют при лечении ряда желудочно-кишечных заболеваний, особенно синдрома раздраженного кишечника и рецидивирующего дивертикулита. Диеты с высоким содержанием пищевых волокон могут рекомендоваться для снижения уровня глюкозы крови у пациентов с СД и уровня холестерина у пациентов с гиперхолестеринемией. Такие диеты включают большое количество свежих фруктов и овощей, полного зерна, стручков фасоли, семян, отрубей.

### Диеты с высоким содержанием калия

Диеты с высоким содержанием калия применяют в основном для компенсации потерь калия на фоне приема мочегонных ЛС. Хотя потери калия могут частично предупреждаться применением малых доз диуретиков, ограничением приема поваренной соли и применением

калийсберегающих диуретиков, ряд пациентов нуждаются в дополнительной профилактике гипокалиемии. Обычная диета содержит около 3 г калия в день. Диеты с высоким содержанием калия обычно включают 4,5—7 г калия в день.

Большинство фруктов, овощей и их соков имеют высокие концентрации калия. В качестве дополнительного источника калий может поступать в организм с калийсодержащим заменителем поваренной соли или как калия хлорид в растворе или капсулах. Однако эти меры бывают очень редко необходимыми.

### Диеты с высоким содержанием кальция

Дополнительный прием кальция с недавних пор рекомендуется для профилактики остеопороза в менопаузе, профилактики и лечения АГ и рака толстой кишки. Большинству взрослых людей рекомендуется потреблять 1 г кальция в день, а женщинам в постменопаузе — 1,5 г в день. Обычная диета содержит примерно 700 мг кальция в день.

Молочные продукты с низким содержанием жиров и обезжиренные остаются главным источником пищевого кальция. Пациенты с нарушением толерантности к лактозе, которые не переносят жидкие молочные продукты, должны употреблять такие молочные продукты, как сыр и йогурт. Листья зеленых овощей и баночные рыбные консервы тоже содержат кальций в большом количестве.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. *Краткое руководство по гас-*

- тпроэнтерологии. М: М-Вести, 2001; с. 348—389.*
2. Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A., editors. *Current medical diagnosis and treatment. 38<sup>th</sup> ed. Stamphord, Appleton and Lange. 1999; p. 1194—6.*

---

## РАЗДЕЛ III

---

### СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Указатель международных и торговых наименований лекарственных средств
- Описания международных и торговых лекарственных средств

## Указатель международных и торговых наименований лекарственных средств

В Указатель включены международные и торговые наименования лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний органов пищеварения и разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 1 июня 2003 г. Основным источником является электронная версия Государственного реестра лекарственных средств (ИПС “КлиФар”).

### Международные непатентованные наименования лекарственных средств

Напечатаны строчными буквами **полужирным шрифтом**. Напротив каждого МНН указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации. Детальные описания МНН приведены во второй части данного раздела.

<b>Альфа-интерферон</b>	Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Альфаферон, Локферон, Интерлок, Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, Реальдирон для инъекций сухой, Гриппферон, Интрон А
-------------------------	--

### Торговые наименования лекарственных средств

Напечатаны с заглавной буквы. Напротив каждого ТН указано соответствующее МНН.

<b>Ампирекс</b>	<b>ампициллин</b>
-----------------	-------------------

### Комбинированные лекарственные средства

Приведены через косую черту (/). Напротив каждого комбинированного лекарственного средства указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации. Описания отдельных комбинированных лекарственных средств приведены во второй части данного раздела.

<b>буфексамак/висмута субгаллат/ титана диоксид/ лидокаина гидрохлорида моногидрат</b>	<b>Проктозан</b>
<b>“эссенциальные” фосфолипиды и их препараты</b>	<b>Фосфоглив, Эссенциале форте, Эссенциале, Эссенциале Н, Эссенциале форте Н</b>
<b>5-Фторурацил</b>	<b>фторурацил</b>
<b>5-Фторурацил-Эбеве</b>	<b>фторурацил</b>

<b>Bacillus subtilis (Бациллюс субтилис)</b>	Бактиспорин, Споробактерин, Споробактерин жидкий
<b>Bacillus штамм IP 5832</b>	Бактисубтил
<b>Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei Lactococcus lactis subsp. cremoris, Lactococcus lactis subsp. diacetylactis, Leuconostoc cremoris, Streptococcus thermophilus</b>	Флайс
<b>Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterinum, Streptococcus faecalis</b>	Линекс
<b>Escherichia coli клеточной оболочки экстракт/гидрокортизон/вазелин/ланолин/фенол</b>	Постеризан форте
<b>Н-В-ВАКС II</b>	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
<b>L-Аргинин</b>	<b>аргинин</b>
<b>L-Аргинина моногидрохлорид</b>	<b>аргинин</b>
<b>L-Глютаминовая кислота</b>	<b>глутаминовая кислота</b>
<b>plantaginis ovatae semen (гидрофильные волокна из оболочки семян подорожника)</b>	Мукофальк
<b>Saccharomyces boulardii</b>	Энтерол
<b>Абомин</b>	<b>сычужные ферменты</b>
<b>Абомина таблетки 50 000 ЕД</b>	<b>сычужные ферменты</b>
<b>Абомина таблетки для детей 10 000 МЕ</b>	<b>сычужные ферменты</b>
<b>Аваксим</b>	<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>
<b>Адалат</b>	<b>нифедипин</b>
<b>Адалат СЛ</b>	<b>нифедипин</b>
<b>Адамон лонг 100</b>	<b>трамадол</b>
<b>Адамон лонг 150</b>	<b>трамадол</b>
<b>Адамон лонг 200</b>	<b>трамадол</b>
<b>Адамон лонг 50</b>	<b>трамадол</b>
<b>Адвил</b>	<b>ибупрофен</b>
<b>Аддитива кальций</b>	<b>кальция карбонат</b>
<b>Аддитива Магний</b>	<b>магния карбонат</b>
<b>адеметионин</b>	Гептрал
<b>адифенин</b>	Спазмолитин
<b>Адол</b>	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
<b>Адренотропный гормон (АКТГ)</b>	<b>кортикотропин</b>
<b>Адриблестин быстрорастворимый</b>	<b>доксорубицин</b>
<b>азатиоприн</b>	Азатиоприн, Азатиоприна таблетки, Имунан



Азатиоприн	<b>азатиоприн</b>
Азатиоприна таблетки	<b>азатиоприн</b>
<b>азлоциллин</b>	Азлоциллина натриевая соль
Азлоциллина натриевая соль	<b>азлоциллин</b>
Акваметро	<b>метронидазол</b>
Акваципро	<b>ципрофлоксацин</b>
Акридерм	<b>бетаметазон</b>
Акриланз	<b>лансопрозол</b>
Акрипамид	<b>индапамид</b>
Аксетил	<b>цефуроксим</b>
Аксид	<b>низатидин</b>
Аксидоксо	<b>доксорубицин</b>
Аксиплат	<b>цисплатин</b>
<b>активированный уголь</b>	Активированный уголь "Мекс", Активированный уголь СКН, Карбактин, Микросорб-П, Микросорб-П активированного угля паста, Угля активированного "КМ" таблетки, Угля активированного таблетки, Уголь активированный, Уголь активированный ФАС-Э, Энтеросорбент ГС-01-Э, Ультра-адсорб, Энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-2
Активированный уголь "Мекс"	<b>активированный уголь</b>
Активированный уголь СКН	<b>активированный уголь</b>
<b>акулы печени масло/ бензокаин</b>	Релиф Адванс
<b>албендазол</b>	Альбендазола таблетки, Немозол
<b>алюминия гидроокись</b>	Алюминия гидроокись
<b>алюминия гидроокись/магния гидроокись</b>	Маалокс, Алосид, Гастрацид, Анацид форте, Алюмаг, Палмагель, Алмагель
Алив	<b>напроксен</b>
Алмагель	<b>алюминия гидроокись/магния гидроокись</b>
Алмирал	<b>диклофенак</b>
Алосид	<b>алюминия гидроокись/магния гидроокись</b>
Алсукрал	<b>сукральфат</b>
Альбендазола таблетки	<b>албендазол</b>
<b>альбумин</b>	Альбумин, Альбумин плацентарный, Альбумин человеческий, Альбумина плацентарного раствор, Альбумина раствор, Альбумина раствор донорский, Плазбумин-5, Плазбумин-20, Постаб —

	альбумин сухой, Постаб — раствор альбумина, Уман-альбумин
Альбумин плацентарный	<b>альбумин</b>
Альбумин человеческий	<b>альбумин</b>
Альбумин	<b>альбумин</b>
Альбумина плацентарного раствор	<b>альбумин</b>
Альбумина раствор	<b>альбумин</b>
Альбумина раствор донорский	<b>альбумин</b>
Альгинатол	<b>натрия альгинат</b>
Альгирен	<b>римантадин</b>
Альдактон	<b>спиронолактон</b>
<b>альфа-интерферон</b>	Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Альфаферон, Локферон, Интерлок, Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2, Реальдирон для инъекций сухой, Гриппферон, Интрон А
Альфаферон	<b>альфа-интерферон</b>
Альфогель	<b>алюминия фосфат</b>
Алюмаг	<b>алюминия гидроокись/магния гидроокись</b>
<b>алюминиево-магниевого ЛС с альгиновой кислотой</b>	Топалкан
Алюминия гидроокись	<b>алюминия гидроокись</b>
<b>алюминия фосфат</b>	Альфогель, Гефал, Фосфалюгель
<b>амантадин</b>	Глудантана таблетки, Мидантана таблетки, покрытые оболочкой, ПК-Мерц
Амбен	<b>аминометилбензойная кислота</b>
Амбена раствор для инъекций	аминометилбензойная кислота
Амизол	<b>амитриптилин</b>
<b>амилорид</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
<b>аминокапроновая кислота</b>	Аминокaproновая кислота, Поликапран
Аминокaproновая кислота	<b>аминокапроновая кислота</b>
<b>аминометилбензойная кислота</b>	Амбена раствор для инъекций, Амбен, Гемостатическая губка с амбеном, Памба
<b>аминофиллин</b>	Аминофиллин, Эуфиллин, Эуфиллина раствор для инъекций, Эуфиллина таблетки, Эуфиллин-Дарница, Теофиллин-Этилендиамин
Аминофиллин	<b>аминофиллин</b>
Амиптилин	<b>амитриптилин</b>
<b>амитриптилин</b>	Дамилена малеинат, Дамилена малеинат в капсулах, Амитриптилин-

	Словакофарма, Амитриптилин Лечива, Эливел, Саротен, Апо-Амитриптилин, Амитриптилин Никомед, Саротен ретард, Амизол, Амитриптилин-Лэнс, Амиптилин, Амитриптилин-Гриндекс, Амитриптилин-Ферейн, Амитриптилина гидрохлорид, Веро-амитриптилин
Амитриптилин Лечива	<b>амитриптилин</b>
Амитриптилин Никомед	<b>амитриптилин</b>
Амитриптилина гидрохлорид	<b>амитриптилин</b>
Амитриптилин-Гриндекс	<b>амитриптилин</b>
Амитриптилин-Лэнс	<b>амитриптилин</b>
Амитриптилин-Словакофарма	<b>амитриптилин</b>
Амитриптилин-Ферейн	<b>амитриптилин</b>
Амоклан Гексал	<b>амоксициллин/клавуланат</b>
Амоксиклав	<b>амоксициллин/клавуланат</b>
<b>амоксициллин</b>	Амоксициллин БАТХЭМ, Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС , Амоксон, Амосин, Оспамокс, Раноксил, Упсамокс, Флемоксин Солютаб, Хиконцил
Амоксициллин БАТХЭМ	<b>амоксициллин</b>
Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС	<b>амоксициллин</b>
<b>амоксициллин/клавуланат</b>	Амоклан Гексал, Амоксиклав, Аугментин, Курам, Медоклав, Ранклав
Амоксон	<b>амоксициллин</b>
Амосин	<b>амоксициллин</b>
Ампирекс	<b>ампициллин</b>
<b>ампициллин</b>	Ампирекс, Ампициллин Ватхэм, Ампициллин -АКОС, Ампициллин — КМП, Ампициллина тригидрат-Дарница, Зетсил, Стандациллин, Упсампи
Ампициллин—КМП	<b>ампициллин</b>
Ампициллины АКОС	<b>ампициллин</b>
Ампициллин Ватхэм	<b>ампициллин</b>
Ампициллина тригидрат-Дарница	<b>ампициллин</b>
<b>амфотерицин В</b>	Фунгизон, Фунгилин
Анальгин	<b>метамизол натрия</b>
Анальгин в капсулах	<b>метамизол натрия</b>
Анальгина раствор в ампулах	<b>метамизол натрия</b>
Анальгина раствор для инъекций	<b>метамизол натрия</b>
Анальгина таблетки	<b>метамизол натрия</b>
Анальгин-АКОС	<b>метамизол натрия</b>
Анальгин-Дарница	<b>метамизол натрия</b>
Анальгин-Н.С.	<b>метамизол натрия</b>

Анальгин-Рос	метамизол натрия
Анальгин-Русфар	метамизол натрия
Анацид форте	алюминия гидроксид / магния гидроксид
Анекаин	бупивакаин
Анестезина таблетки	бензокаин
Анестезиновая мазь	бензокаин
Анестезин-УВИ	бензокаин
Анквин	норфлоксацин
Анопирин	ацетилсалициловая кислота
Антаксон	налтрексон
Антонин	фамотидин
Антрасеннина таблетки	сеннозиды А и В
Анузол	красавки препараты
Апо-Амитриптилин	амитриптилин
Апо-Дикло	диклофенак
Апо-Ибупрофен ФС	ибупрофен
Апо-Метоклоп	метоклопрамид
Апо-Метронидазол	метронидазол
Апо-Напроксен	напроксен
Апо-Преднизон	преднизон
Апо-Ранитидин	ранитидин
Апо-Фамотидин	фамотидин
Апо-Флуоксетин	флуоксетин
Апо-Фуросемид	фуросемид
Апренал	арпренал
<b>апрофен</b>	Апрофен, Апрофена раствор для инъекций, Апрофена таблетки
Апрофен	<b>апрофен</b>
Апрофена раствор для инъекций	<b>апрофен</b>
Апрофена таблетки	<b>апрофен</b>
<b>аргинин</b>	L-Аргинина моногидрохлорид, L-Аргинин
Арифон	индапамид
<b>арпренал</b>	Апренал
Артрекс	диклофенак
Артрозан	диклофенак
Арфлокс	ципрофлоксацин
Аспекард	ацетилсалициловая кислота
Аспиватрин	ацетилсалициловая кислота
Аспинат	ацетилсалициловая кислота
Аспирекс	ацетилсалициловая кислота
Аспирин	ацетилсалициловая кислота
Аспирин "Йорк"	ацетилсалициловая кислота

Аспирин для детей	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирин кардио	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
Аспирин-Директ	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
<b>атропин</b>	Атропина сульфат, Пленки глазные с атропина сульфатом, Атропина сульфата раствор для инъекций, Атропина сульфата раствор в шприц-тюбиках, Атропина сульфата таблетки, Атропиновая мазь
Атропина сульфат	атропин
Атропина сульфата раствор в шприц-тюбиках	<b>атропин</b>
Атропина сульфата раствор для инъекций	<b>атропин</b>
Атропина сульфата таблетки	<b>атропин</b>
Атропиновая мазь	<b>атропин</b>
<b>аттапулгит</b>	Неоинтестопан
Аугментин	<b>амоксциллин/клавуланат</b>
Ауробин	<b>преднизолон капронат/лидокаина гидрохлорид/D-пантенола/триклозана</b>
Ауроним	<b>нимесулид</b>
Афеноксин	<b>ципрофлоксацин</b>
<b>ацеклидин</b>	Ацеклидин, Ацеклидина раствор для инъекций
Ацеклидин	<b>ацеклидин</b>
Ацеклидина раствор для инъекций	<b>ацеклидин</b>
Ацетаминофен	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Ацетилсалициловая кислота МС	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
Ацетилсалициловой кислоты таблетки	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
<b>ацетилхолин</b>	Ацетилхолин-хлорид для инъекций
Ацетилхолин-хлорид для инъекций	<b>ацетилхолин</b>
Ацигерпин	ацикловир
Ацидекс	<b>ранитидин</b>
Ацидин-пепсина таблетки	<b>бетаин-пепсин</b>
<b>ацикловир</b>	Ацигерпин, Ацикlostад международный, Ацикловир-Акри, Виворакс, Виролекс, Герперакс, Герпесин, Зовиракс, Ксоровир, Ловир, Медовир, Цитивир
Ацикловир-Акри	<b>ацикловир</b>
Ацикlostад международный	<b>ацикловир</b>
Ацилакт	Лактобактерии, в том числе Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus

Ацилакт в свечах	<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Ацилакт в таблетках	<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Ацилок	<b>ранитидин</b>
Аципол сухой	<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
<b>ацетилсалициловая кислота</b>	Аспиватрин, Аспирин, Аспирин для детей, Аспирин кардио, Аспирин-Директ, Ацетилсалициловой кислоты таблетки, НЮ-силз 75 кардио-аспирин, Буфферан, Аспирин "Йорк", Анопирин, Упсарин Упса, Аспирекс, Аспинат, Аспекард, Терапин, Нью-аспер, Ацетилсалициловая кислота МС
Аэсцин	<b>эсцин</b>
Бактиспорин	<b>Bacillus subtilis (Бациллюс субтилис)</b>
Бактисубтил	<b>Bactillusштамм IP 5832</b>
Бактрим	<b>ко-тримоксазол</b>
Балтрицид	<b>празиквантел</b>
Баралгин М	<b>метамизол натрия</b>
Барбариса обыкновенного корень	<b>барбариса обыкновенного препараты (барбариса обыкновенного корня, барбариса обыкновенного листа)</b>
Барбариса обыкновенного лист	<b>барбариса обыкновенного препараты (барбариса обыкновенного корня, барбариса обыкновенного листа)</b>
Барбариса обыкновенного листьев настойка	<b>барбариса обыкновенного препараты (барбариса обыкновенного корня, барбариса обыкновенного листа)</b>
<b>барбариса обыкновенного препараты (барбариса обыкновенного корня, барбариса обыкновенного листа)</b>	Барбариса обыкновенного корень, Барбариса обыкновенного лист, Барбариса обыкновенного листьев настойка
Белладонна	<b>красавки препараты</b>
<b>белладонны листья</b>	Белладонны листья
Белладонны листья	<b>белладонны листья</b>
Бенакорт	<b>будесонид</b>
<b>бендазол</b>	Глиофен, Дибазол, Дибазола раствор для инъекций, Дибазол-Дарница, Дибазола таблетки, Дибазол-УБФ, Дибазол-АКОС

Бенемидин	<b>рифампицин</b>
<b>бензокаин</b>	Анестезин-УВИ, Анестезина таблетки, Анестезиновая мазь, Дентиспрей
<b>бенциклан</b>	Галидор
Берлоцид	<b>ко-тримоксазол</b>
Беспа	<b>дротаверин</b>
<b>бетаин-пепсин</b>	Ацидин-пепсина таблетки
Бетакортал	<b>бетаметазон</b>
<b>бетаметазон</b>	Валодерм, Бетам-Офталъ, Флостерон, Бетакортал, Бетаметазона валерат, Целестодерм-В, Акридерм, Бетаметазона дипропионат, Целестон, Дипроспан
Бетаметазона валерат	<b>бетаметазон</b>
Бетаметазона дипропионат	<b>бетаметазон</b>
Бетам-Офталъ	<b>бетаметазон</b>
Биастен	<b>будесонид</b>
БиКНУ	<b>кармустин</b>
Бикотрим	<b>ко-тримоксазол</b>
Бимарал**	<b>бромоприд</b>
Биноклар	<b>klarитромицин</b>
Биобактон сухой	<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Биоксетин	<b>флуоксетин</b>
Биомасса ацидофильных лактобактерий сухая	<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Биомасса бифидобактерий лиофилизированная	<b>Бифидобактерии, в том числе</b> <b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum</b>
Биомасса бифидобактерий сухая	<b>Бифидобактерии, в том числе</b> <b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum</b>
Биопразол	<b>омепразол</b>
Биоран	<b>диклофенак</b>
Биосома	<b>соматропин</b>
Биотраксон	<b>цефтриаксон</b>
<b>бисакодил</b>	Бисакодил, Бисакодила таблетки (растворимые в кишечнике), Дульколак, Лаксакодил, Бисакодил-Ратиофарм, Бисакодил-Нижфарм, Бисакодил-Акри, Стадалакс, Бисакодил-Альтфарм, Бисакодил-Хемофарм, Бисакодил-ФПО

Бисакодил	<b>бисакодил</b>
Бисакодила таблетки (растворимые в кишечнике)	<b>бисакодил</b>
Бисакодил-Акри	<b>бисакодил</b>
Бисакодил-Альтфарм	<b>бисакодил</b>
Бисакодил-Нижфарм	<b>бисакодил</b>
Бисакодил-Ратиофарм	<b>бисакодил</b>
Бисакодил-ФПО	<b>бисакодил</b>
Бисакодил-Хемофарм	<b>бисакодил</b>
Бисептин	<b>ко-тримоксазол</b>
Би-Септин	<b>ко-тримоксазол</b>
Бисептол	<b>ко-тримоксазол</b>
<b>битионал*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
<b>Бифидобактерии, в том числе</b>	Бифидумбактерин в порошке,
<b>Bifidobacterium bifidum,</b>	Бифидумбактерин сухой,
Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum	Бифидумбактерин сухой в свечах, Бифидумбактерин форте, Бифилонг сухой, Бифидумбактерин в таблетках, Бифидумбактерин в капсулах, Биомасса бифидобактерий сухая, Биомасса бифидобактерий лиофилизированная, БифоВир порошок
Бифидумбактерин в капсулах	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бифидумбактерин в порошке	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бифидумбактерин в таблетках	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бифидумбактерин сухой	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бифидумбактерин сухой в свечах	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бифидумбактерин форте	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бифилонг сухой	<b>Бифидобактерии, в том числе</b>
	<b>Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium</b>
	<b>infantis, Bifidobacterium longum</b>



БифоВир порошок	<b>Бифидобактерии, в том числе Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum</b>
Бластолем	<b>цисплатин</b>
Блокацид	<b>фамотидин</b>
Болинет Лингвал	<b>ибупрофен</b>
Бонифен	<b>ибупрофен</b>
Брифесептол	<b>ко-тримоксазол</b>
<b>бромоприд</b>	Бимарал**
Бруламицин	<b>тобрамицин</b>
Бруфен ретард	<b>ибупрофен</b>
Буденофальк	будесонид
<b>будесонид</b>	Бенакорт, Биастен, Будесонид, Буденофальк, Будесонида порошок для ингаляций, Пульмикорт, Пульмикорт турбухалер, Симбикорт Турбухалер, Цикортид, Циклокапс
Будесонид	<b>будесонид</b>
Будесонида порошок для ингаляций	<b>будесонид</b>
<b>буметанид</b>	Буфенокс, Буфенокса раствор для инъекций, Буфенокса таблетки
<b>бупивакаин</b>	Анекаин, Маркаин Спинал, Маркаин, Маркаин Спинал Хэви, Бупивакаина гидрохлорид, Бупикаин
Бупивакаина гидрохлорид	<b>бупивакаин</b>
Бупикаин	<b>бупивакаин</b>
Бурана	<b>ибупрофен</b>
Бускопан	<b>гиосцина бутилбромид</b>
<b>буфексмак/висмута субгаллат/ титана диоксид/лидокаина гидрохлорида моногидрат</b>	Проктозан
Буфенокс	<b>буметанид</b>
Буфенокса раствор для инъекций	<b>буметанид</b>
Буфенокса таблетки	<b>буметанид</b>
Буфферан	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
Вазопрессин*	ЛС в РФ не зарегистрирован
Вакта	<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>
Вакцина гепатита А культуральная концентрированная очищенная	<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>
Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>	Вакцина гепатита А культуральная концентрированная очищенная, Аваксим, Хаврикс 720, ГЕП-А-ин-ВАК, Вакта, ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ

<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>	Н-В-ВАКС II, Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая, Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Вакцина против гепатита В), Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая (Энджерикс В), Шанвак-В, Эбербиовак НВ, Энджерикс В, Эувакс В
Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Вакцина против гепатита В)	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая (Энджерикс В)	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
Валерианы настойка, полыни настойка, красавки настойка	<b>красавки препараты</b>
Валерианы настойка, полыни настойка, красавки настойка, мяты перечной настойка	<b>красавки препараты</b>
Валодерм	<b>бетаметазон</b>
Ванколед	<b>ванкомицин</b>
<b>ванкомицин</b>	Ванколед, Ванкоцин , Ванмиксан, Эдицин
Ванкоцин	<b>ванкомицин</b>
Ванмиксан	<b>ванкомицин</b>
Венастат	<b>эсцин</b>
Венитан	<b>эсцин</b>
Веноплант	<b>эсцин</b>
Вентер	<b>сукральфат</b>
Вентрисол	<b>висмута трикалия дицитрат</b>
Верал	<b>диклофенак</b>
Вермокс	<b>мебендазол</b>
Веро-амитриптилин	<b>амитриптилин</b>
Веро-Винкристин	<b>винкристин</b>
Веро-Дексаметазон	<b>дексаметазон</b>
Веро-дротаверин	<b>дротаверин</b>
Веро-Индапамид	<b>индапамид</b>
Веро-Индометацин	<b>индометацин</b>
Веро-Лоперамид	<b>лоперамид</b>
Веро-Мебендазол	<b>мебендазол</b>
Веро-Метоклопрамид	<b>метоклопрамид</b>
Веро-Метотрексат	<b>метотрексат</b>
Веро-митомицин	<b>митомицин</b>
Веро-Нифедипин	<b>нифедипин</b>

Веро-Омепразол	омепразол
Веро-Пироксикам	пироксикам
Веро-ранитидин	ранитидин
Веро-Спинолактон	спинолактон
Веро-Тинидазол	тинидазол
Веро-Флуконазол	флуконазол
Веро-Циклоспорин	циклоспорин
Веро-ципрофлоксацин	ципрофлоксацин
Веро-Цисплатин	цисплатин
Верошпилактон	спинолактон
Верошпирон	спинолактон
Вестал	панкреатин
Вибрамицин	доксциклин
Виворакс	ацикловир
Вигам-ликвид	иммуноглобулин человеческий нормальный
Вигам-С	иммуноглобулин человеческий нормальный
Викасол	менадиона натрия бисульфит
Викасола раствор для инъекций	менадиона натрия бисульфит
Викасола таблетки	менадиона натрия бисульфит
Викасол-Дарница	менадиона натрия бисульфит
Винкрестин	винкрестин
<b>винкрестин</b>	Веро-Винкрестин, Винкрестин, Винкрестин ликвид-Рихтер, Винкрестина сульфат, Винкрестин-ЛЭНС, Винкрестин-Рихтер, Онковин, Цитокрестин водный, Цитомид
Винкрестин ликвид-Рихтер	<b>винкрестин</b>
Винкрестина сульфат	<b>винкрестин</b>
Винкрестин-ЛЭНС	<b>винкрестин</b>
Винкрестин-Рихтер	<b>винкрестин</b>
Виокс	рофекоксиб
Виразол	рибавирин
Виролекс	ацикловир
Висмута нитрат основной	<b>висмута субнитрат</b>
<b>висмута субнитрат</b>	Висмута нитрат основной, Висмутовая мазь
<b>висмута субсалицилат</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
<b>висмута трикалия дицитрат</b>	Вентрисол, Де-нол, Пилоцид, Трибимол
Висмутовая мазь	<b>висмута субнитрат</b>
Витакальцин	кальция карбонат
Витамин К2	фитоменадион
Вольтарен Акти	диклофенак

Вольтарен рапид	<b>диклофенак</b>
Вольтарен Эмульгель	<b>диклофенак</b>
Вормин	<b>мебендазол</b>
Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой)	<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>
<b>галантамин</b>	Галантамина гидробромид, Галантамина гидробромид раствор для инъекций, Нивалин, Реминил
Галантамина гидробромид	<b>галантамин</b>
Галантамина гидробромид раствор для инъекций	<b>галантамин</b>
Галидор	<b>бенциклан</b>
Гамма Глобулин Хуман раствор	<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>
Ганглерон	<b>ганглефен</b>
Ганглерон в капсулах	<b>ганглефен</b>
Ганглера раствор для инъекций	<b>ганглефен</b>
<b>ганглефен</b>	Ганглерон, Ганглерон в капсулах, Ганглера раствор для инъекций
<b>ганцикловир</b>	Цимевен
Гаскон Дроп	<b>симетикон</b>
Гастрацид	<b>алюминия гидроокись / магния гидроокись</b>
Гастрозол	<b>омепразол</b>
Гастросидин	<b>фамотидин</b>
Гемостатическая губка с амбеном	<b>аминометилбензойная кислота</b>
Генотропин	<b>соматропин</b>
Ген-Ранитидин	<b>ранитидин</b>
ГЕП-А-ин-ВАК	<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>
ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ	<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>
Гепа-Мерц	<b>орнитин-аспартат</b>
<b>гепарин натрий/преднизолона ацетат/полидоканол</b>	Гепатромбин Г
Гепатофальк планта	<b>фитопрепараты</b>
<b>гепарин натрий/гидрокортизон/фрамицетина сульфат/эскулозид</b>	Проктоседил, Проктоседил М
Гепарсил	<b>силибинин</b>
Гепатект	<b>иммуноглобулин против гепатита В человека</b>
Гепатромбин Г	<b>гепарин натрий/преднизолона ацетат/полидоканол</b>
Гептрал	<b>адеметионин</b>
Герперакс	<b>ацикловир</b>
Герпесин	<b>ацикловир</b>

Гертокалм	<b>ранитидин</b>
Гефал	<b>алюминия фосфат</b>
<b>гидрокортизон</b>	Гидрокортизон, Гидрокортизона ацетат, Гидрокортизона ацетата суспензия для инъекций, Гидрокортизона гемисукцинат, Гидрокортизона натрия сукцинат, Гидрокортизоновая мазь, Солу Кортэф, Сополькорт Н, Гидрокортизон-Рихтер, Латикорт, Кортэф, Гидрокортизон-Пос N, Гидрокортизон-АКОС, Локоид, Латикорт
Гидрокортизон	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизона ацетат	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизона ацетата суспензия для инъекций	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизона гемисукцинат	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизона натрия сукцинат	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизон-АКОС	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизоновая мазь	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизон-Пос N	<b>гидрокортизон</b>
Гидрокортизон-Рихтер	<b>гидрокортизон</b>
<b>никотиновой кислоты оксиметиламид</b>	Никодин
<b>хлорозил</b>	Хлорозил
<b>гидрохлоротиазид</b>	Дихлотиазид, Дихлотиазида таблетки, Гипотиазид, Гидрохлоротиазид, Гидрохлортиазид
Гидрохлоротиазид	<b>гидрохлоротиазид</b>
Гидрохлортиазид	<b>гидрохлоротиазид</b>
Ги-кар	<b>ранитидин</b>
<b>гимекромон</b>	Одестон
<b>гиосциамин</b>	Гиосциамина камфорат, Гиосциамина сульфат, Гиосциамина сульфата таблетки
Гиосциамина камфорат	<b>гиосциамин</b>
Гиосциамина сульфат	<b>гиосциамин</b>
Гиосциамина сульфата таблетки	<b>гиосциамин</b>
<b>гиосцина бутилбромид</b>	Бускопан
Гипотиазид	<b>гидрохлоротиазид</b>
Гираблок	<b>норфлоксацин</b>
Гистак	<b>ранитидин</b>
Гистодил	<b>циметидин</b>
Глаксенна	<b>сеннозиды А и В</b>
Гливенол	<b>трибенозид</b>
Глиофен	<b>бендазол</b>
Глицерин	<b>глицерол</b>

<b>глицерол</b>	Глицерин, Свечи с глицерином, Суппозитории с глицерином
Глудантана таблетки	<b>амантадин</b>
Глутамин	<b>глутаминовая кислота</b>
<b>глутаминовая кислота</b>	Глутамин
<b>глутаминовая кислота</b>	Глутаминовая кислота, Кислота глутаминовая, Глутаминовой кислоты гранулы для детей, Глутаминовой кислоты таблетки (растворимые в кишечнике), Глутаминовой кислоты таблетки, покрытые оболочкой, Кальция глютаминат, Эпилаптон, L-Глутаминовая кислота
Глутаминовая кислота	<b>глутаминовая кислота</b>
Глутаминовой кислоты гранулы для детей	<b>глутаминовая кислота</b>
Глутаминовой кислоты таблетки (растворимые в кишечнике)	<b>глутаминовая кислота</b>
Глутаминовой кислоты таблетки, покрытые оболочкой	<b>глутаминовая кислота</b>
Гриппферон	<b>альфа-интерферон</b>
Гросептол	<b>ко-тримоксазол</b>
Гутталакс	<b>натрия пикосульфат</b>
Далерон	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Дамилена малеинат	<b>амитриптилин</b>
Дамилена малеинат в капсулах	<b>амитриптилин</b>
Дардум	<b>цефоперазон</b>
Двасептол	<b>ко-тримоксазол</b>
Дебридат	<b>тримебутин</b>
Декарис	<b>левамизол</b>
Дексавен	<b>дексаметазон</b>
Дексазон	<b>дексаметазон</b>
Дексакорт	<b>дексаметазон</b>
Дексамед	<b>дексаметазон</b>
<b>дексаметазон</b>	Дексаметазон, Дексаметазона таблетки, Дексапос, Дексона, Офтан Дексаметазон, Дексамед, Дексаметазон Никомед, Дексакорт, Дексаметазона фосфата динатриевая соль, Дексаметазон-ЛЭНС, Дексавен, Максидекс, Дексазон, Веро-Дексаметазон, Дексафар, Детаметазон
Дексаметазон	<b>дексаметазон</b>
Дексаметазон Никомед	<b>дексаметазон</b>
Дексаметазона таблетки	<b>дексаметазон</b>

Дексаметазона фосфата динатриевая соль	дексаметазон
Дексаметазон-ЛЭНС	дексаметазон
Дексапос	дексаметазон
Дексафар	дексаметазон
Дексона	дексаметазон
Де-нол	висмута трикалия дицитрат
Дентиспрей	бензокаин
Депин-Е	нифедипин
Депо-Медрол	метилпреднизолон
Депонит 10	нитроглицерин
Депонит 5	нитроглицерин
Депрекс	флуоксетин
Депренон	флуоксетин
Десферал	дефероксамин
Детаметазон	дексаметазон
Детралекс	микронизированная флавоноидная фракция диосмина и гесперидина
Детский Мотрин	ибупрофен
Детский Панадол	парацетамол (ацетаминофен)
Детский Тайленол	парацетамол (ацетаминофен)
<b>дефероксамин</b>	Десферал
Дибазол	бендазол
Дибазола раствор для инъекций	бендазол
Дибазола таблетки	бендазол
Дибазол-АКОС	бендазол
Дибазол-Дарница	бендазол
Дибазол-УБФ	бендазол
Диклобене	диклофенак
Диклоберл N 75	диклофенак
Дикловит	диклофенак
Диклоген	диклофенак
Дикломакс	диклофенак
Дикломакс-25	диклофенак
Дикломакс-50	диклофенак
Диклонак	диклофенак
Диклонат П	диклофенак
Диклонат П ретард 100	диклофенак
Диклоран СР	диклофенак
Дикло-Ф	диклофенак
Дикло-Ф	диклофенак
Диклофен	диклофенак
Диклофенак	диклофенак
<b>диклофенак</b>	Биоран, Верал, Дикло-Ф, Диклофен,

Диклофенак, Диклофенак натрия, Наклофен, Ортофен, Ортофена мазь, Ортофена раствор для инъекций, Ортофена таблетки, покрытые оболочкой, Ортофена таблетки, покрытые оболочкой, для детей, Диклобене, Фелоран, Артрекс, Диклонат П, Диклонат П ретард 100, Дикловит, Диклофенак-Акри, Ортофена раствор для инъекций, Ортофена таблетки, покрытые оболочкой, Вольтарен рапид, Диклоран СР, Вольтарен Эмульгель, Диклоберл N 75, Диклофенак-Ратифарм, Диклофенак-Акри мазь, Диклофенак ретард, Реводина ретард, Диклоген, Диклонак, Натрия диклофенак, Неодол, Дикломакс, Дикломакс-25, Дикломакс-50, Алмирал, Апо-Дикло, Юмеран, Диклофенакол, Диклофенак-МФФ, Артрозан, Диклофенак-Н.С., Диклофенак Штада, Этифенак, Ревмавек, Вольтарен Акти, Диклофенак-Тева, Наклофен Дуо, Ортофер, Дикло-Ф, Диклофенак-Акри ретард, Диклофенак-Альтфарм, Диклофенак-ФПО, Диклофенак-АКОС, Фламерил Ретард, Фламерил, Фламерил К

Диклофенак натрия	<b>диклофенак</b>
Диклофенак ретард	<b>диклофенак</b>
Диклофенак Штада	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-АКОС	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Акри	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Акри мазь	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Акри ретард	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Альтфарм	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-МФФ	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Н.С.	<b>диклофенак</b>
Диклофенакол	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Ратифарм	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-Тева	<b>диклофенак</b>
Диклофенак-ФПО	<b>диклофенак</b>
<b>диметикон**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
<b>диметпрамид</b>	Диметпрамид, Диметпрамида раствор для инъекций, Диметпрамида таблетки



Диметпрамид	<b>диметпрамид</b>
Диметпрамида раствор для инъекций	<b>диметпрамид</b>
Диметпрамида таблетки	<b>диметпрамид</b>
Динитросорбилонг	<b>изосорбида динитрат</b>
<b>диосмектит</b>	Смекта
Дипроспан	<b>бетаметазон</b>
Дипрофен	<b>дипрофен</b>
<b>дипрофен</b>	Дипрофен
<b>дистигмина бромид</b>	Убретид
Дисфлатил	<b>симетикон</b>
Дифлазон	<b>флуконазол</b>
Дифлазон	<b>флуконазол</b>
Дихлотиазид	<b>гидрохлоротиазид</b>
Дихлотиазида таблетки	<b>гидрохлоротиазид</b>
Дицетил	<b>пинаверия бромид</b>
Дицинон	<b>этамзилат</b>
Дицинон 250	<b>этамзилат</b>
Доксал	<b>доксциклин</b>
<b>доксепин**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Доксидар	<b>доксциклин</b>
<b>доксциклин</b>	Доксциклин, Доксциклина гидрохлорид, Этидоксин, Доксидар, Вибрамицин, Доксциклин-АКОС, Юнидокс солютаб, Медомицин, Доксциклин Штада, Доксал
Доксциклин	<b>доксциклин</b>
Доксциклин Штада	<b>доксциклин</b>
Доксциклина гидрохлорид	<b>доксциклин</b>
Доксциклин-АКОС	<b>доксциклин</b>
Доксолем	<b>доксорубицин</b>
Доксорубифер	<b>доксорубицин</b>
Доксорубицин	<b>доксорубицин</b>
<b>доксорубицин</b>	Адрибластин быстрорастворимый, Аксидоксо, Доксолем, Доксорубифер, Доксорубицин, Доксорубицина гидрохлорид, Доксорубицина гидрохлорид для инъекций, Доксорубицин-ЛЭНС, Доксорубицин-Эбеве, Растоцин
Доксорубицина гидрохлорид	<b>доксорубицин</b>
Доксорубицина гидрохлорид для инъекций	<b>доксорубицин</b>
Доксорубицин-ЛЭНС	<b>доксорубицин</b>
Доксорубицин-Эбеве	<b>доксорубицин</b>
<b>докузат натрия</b>	Норгалакс

Долак	<b>кеторолак</b>
Долгит крем	<b>ибупрофен</b>
Доломол	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
<b>домперидон</b>	Мотилак, Мотилиум, Домперидон
Домперидон	<b>домперидон</b>
Дроверин	<b>дротаверин</b>
Дроверина раствор для инъекций	<b>дротаверин</b>
Дротаверин МС	<b>дротаверин</b>
Дротаверин форте	<b>дротаверин</b>
Дротаверина гидрохлорид	<b>дротаверин</b>
<b>дротаверин</b>	Беспа, Веро-дротаверин, Дроверин, Дроверина раствор для инъекций, Дротаверин МС, Дротаверин форте, Дротаверина гидрохлорид, Дротаверина гидрохлорида таблетки, Дротаверин-АКОС, Дротаверин-КМП, Дротаверин-МИК, Дротаверин-Н.С., Дротаверин-СТИ, Дротаверин-ФПО, Нош-Бра, Но-шпа, Но-шпа форте, Спазмол, Спазоверин, Спаковин
Дротаверина гидрохлорида таблетки	<b>дротаверин</b>
Дротаверин-АКОС	<b>дротаверин</b>
Дротаверин-КМП	<b>дротаверин</b>
Дротаверин-МИК	<b>дротаверин</b>
Дротаверин-Н.С.	<b>дротаверин</b>
Дротаверин-СТИ	<b>дротаверин</b>
Дротаверин-ФПО	<b>дротаверин</b>
Дуатакс	<b>цефотаксим</b>
Дульколак	<b>бисакодил</b>
Дуоран	<b>ранитидин</b>
Дуо-Септол	<b>ко-тримоксазол</b>
Дюрогезик	<b>фентанил</b>
Дюспаталин	<b>мебеверин</b>
Дюфалак	<b>лактолоза</b>
<b>желудка слизистой свиной экстракт</b>	Пепсидил
<b>желудочный сок</b>	Желудочный сок натуральный, Желудочный сок от лошади, Эквин — желудочный сок натуральный
Желудочный сок натуральный	<b>желудочный сок</b>
Желудочный сок от лошади	<b>желудочный сок</b>
Занозар	<b>стрептозоцин</b>
Зантак	<b>ранитидин</b>
Зантин	<b>ранитидин</b>
Зексат	<b>метотрексат</b>

Зеленина капли	<b>красавки препараты</b>
Зелмак	<b>тегасерод</b>
Зероцид	<b>омепразол</b>
Зетсил	<b>ампициллин</b>
Зеффикс	<b>ламивудин</b>
Зинацеф	<b>цефуроксим</b>
Зиндолин	<b>ципрофлоксацин</b>
Зиннат	<b>цефуроксим</b>
Зовиракс	<b>ацикловир</b>
Золсер	<b>омепразол</b>
Зоран	<b>ранитидин</b>
И.Г. Вена Н.И.В.	<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>
Ибуклин	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
<b>ибупрофен</b>	Ибупрофен, Адвил, Детский Мотрин, Ибупрофена таблетки, покрытые оболочкой, Ибутоп гель, Солпафлекс, МИГ 200, Ибупрофена таблетки, покрытые оболочкой, Апо-Ибупрофен ФС, Профинал, Бруфен ретард, Ибуфен, Ибупрофен Никомед, Ибупрофен-Н.С., Болинет Лингвал, Ибупрофен-Тева, Нурофен, Бонифен, Долгит крем, Ибупрофен-АКОС, Нурофен УльтраКап, Бурана
Ибупрофен	<b>ибупрофен</b>
Ибупрофен Никомед	<b>ибупрофен</b>
Ибупрофена таблетки, покрытые оболочкой	<b>ибупрофен</b>
Ибупрофен-АКОС	<b>ибупрофен</b>
Ибупрофен-Н.С.	<b>ибупрофен</b>
Ибупрофен-Тева	<b>ибупрофен</b>
Ибутоп гель	<b>ибупрофен</b>
Ибуфен	<b>ибупрофен</b>
Изо Мак ретард	<b>изосорбида динитрат</b>
Изо Мак спрей	<b>изосорбида динитрат</b>
Изодинит	<b>изосорбида динитрат</b>
Изозид комп.300 мг Н	<b>пиридоксин</b>
Изокет	<b>изосорбида динитрат</b>
Изолонг	<b>изосорбида динитрат</b>
Изосорб ретард	<b>изосорбида динитрат</b>
Изосорбид динитрат	<b>изосорбида динитрат</b>
<b>изосорбида динитрат</b>	Динитросорбилонг, Изо Мак ретард, Изокет, Кардонит, Нисоперкутен, Нитросорбид, Нитросорбида таблетки,

	Нитросорбида таблеточная масса, Кардикет, Изосорбид динитрат, Изосорбида динитрат 40%, разведенный в лактозе, Нитросорбид-УВИ, Изодинит, Нитросорбид-Н.С., Нитросорбид-Русфар, Изолонг, Изосорб ретард, Изо Мак спрей
Изосорбида динитрат 40%, разведенный в лактозе	<b>изосорбида динитрат</b>
Имбиогам	<b>иммуноглобулин человеческий</b> нормальный
Имекс	<b>тетрациклин</b>
Иммуновенин	<b>иммуноглобулин человеческий</b> <b>нормальный</b>
Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения	иммуноглобулин человеческий <b>нормальный</b>
<b>иммуноглобулин против гепатита В человека</b>	Гепатект
Иммуноглобулин человека нормальный	иммуноглобулин человеческий <b>нормальный</b>
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий	<b>иммуноглобулин человеческий</b> <b>нормальный</b>
<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>	Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения, Вигам-С, Вигам-ликвид, Хумаглобин, Гамма Глобулин Хуман раствор, Интраглобин, Октагам, Сандоглобулин, Иммуновенин, Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий, Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой), И.Г. Вена Н.И.В., Имбиогам
Имодиум	<b>лоперамид</b>
Имуран	азатиоприн
Имуспорин	<b>циклоспорин</b>
<b>индапамид</b>	Памид, Арифон, Индапамид, Веро-Индапамид, Франтел, Индапамид Никомед, Акрипамид
Индапамид	<b>индапамид</b>
Индапамид Никомед	<b>индапамид</b>
Индобене	<b>индометацин</b>
Индовис ЕС	<b>индометацин</b>
<b>индометацин</b>	Индометацин, Индометацин-Акри

	капсулы, Индометацин-Акри мазь, Индобене, Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин 50 Берлин-Хеми, Индометацин Софарма, Индометацин Врамед, Метиндол, Индомин, Индометацин-Ратиофарм, Метиндол ретард, Индотард, Индометацин-Биосинтез, Индовис ЕС, Веро-Индометацин, Индометацин-Акри, Индометацин Севтополис
Индометацин	<b>индометацин</b>
Индометацин 100 Берлин-Хеми	<b>индометацин</b>
Индометацин 50 Берлин-Хеми	<b>индометацин</b>
Индометацин Врамед	<b>индометацин</b>
Индометацин Севтополис	<b>индометацин</b>
Индометацин Софарма	<b>индометацин</b>
Индометацин-Акри	<b>индометацин</b>
Индометацин-Акри капсулы	<b>индометацин</b>
Индометацин-Акри мазь	<b>индометацин</b>
Индометацин-Биосинтез	<b>индометацин</b>
Индометацин-Ратиофарм	<b>индометацин</b>
Индомин	<b>индометацин</b>
Индотард	<b>индометацин</b>
Интерлок	<b>альфа-интерферон</b>
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	<b>альфа-интерферон</b>
Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2	<b>альфа-интерферон</b>
Интраглобин	<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>
Интратаксим	<b>цефотаксим</b>
Интрон А	<b>альфа-интерферон</b>
<b>инфликсимаб</b>	Ремикейд
Ирунин	<b>итраконазол</b>
итраконазол	Ирунин, Итрамикол, Каназол, Орунгал, Румикоз
Итрамикол	<b>итраконазол</b>
Ифицеф	<b>цефтриаксон</b>
Ифиципро	<b>ципрофлоксацин</b>
К.Э.С.	<b>эстрогены</b>
Калимин 60 Н	<b>пиридостигмина бромид</b>
Калимин форте	<b>пиридостигмина бромид</b>
<b>калия перманганат</b>	Калия перманганат
Калия перманганат	<b>калия перманганат</b>
Калпол	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>

Калпол 6 плюс	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Кальпримум	<b>кальция карбонат</b>
Кальцигارد ретард	<b>нифедипин</b>
Кальцигارد-10	<b>нифедипин</b>
Кальцигارد-5	<b>нифедипин</b>
<b>кальцитонин</b>	Кальцитонин, Миакальцик
Кальцитонин	<b>кальцитонин</b>
Кальция глютаминат	<b>глутаминовая кислота</b>
<b>кальция карбонат</b>	Упсавит кальций, Кальция карбонат осажденный, Кальпримум, Витакальцин, Аддитива кальций
Кальция карбонат осажденный	<b>кальция карбонат</b>
<b>кальция карбонат/магния карбонат</b>	Тамс, Ренни
Каназол	<b>итраконазол</b>
Карбактин	<b>активированный уголь</b>
Кардикет	<b>изосорбида динитрат</b>
Кардонит	<b>изосорбида динитрат</b>
<b>кармустин</b>	БиКНУ
Карсил	<b>силибинин</b>
<b>касторовое масло</b>	Касторовое масло, Касторовое масло в капсулах
Касторовое масло	<b>касторовое масло</b>
Касторовое масло в капсулах	<b>касторовое масло</b>
Квамател	<b>фамотидин</b>
Квестран	<b>колестирамин</b>
Квинтор	<b>ципрофлоксацин</b>
Квипро	<b>ципрофлоксацин</b>
Кемоплат	<b>цисплатин</b>
Кеналог	<b>триамцинолон</b>
Кеналог 40	<b>триамцинолон</b>
Кеталгин	<b>кеторолак</b>
Кетанов	<b>кеторолак</b>
<b>кетоконазол</b>	Микозорал, Низорал, Ороназол
Кеторол	<b>кеторолак</b>
<b>кеторолак</b>	Кеторолака трометамин, Торадол, Кеторол, Кеталгин, Долак, Кетанов, Кеторолак
Кеторолак	<b>кеторолак</b>
Кеторолака трометамин	<b>кеторолак</b>
Кетоцеф	<b>цефуроксим</b>
Кефотекс	<b>цефотаксим</b>
Кислота глутаминовая	<b>глутаминовая кислота</b>
Клабакс	<b>кларитромицин</b>
<b>кларитромицин</b>	Биноклар, Клабакс, Клацид, Клацид СР,

	<b>Фромилид</b>
Клафобрин	<b>цефотаксим</b>
Клафоран	<b>цефотаксим</b>
Клацид	<b>klarитромицин</b>
Клацид СР	<b>klarитромицин</b>
Клион	<b>метронидазол</b>
Клометол	<b>метоклопрамид</b>
<b>клопамид</b>	Клопамид
Клопамид	<b>клопамид</b>
<b>кодеин</b>	Кодеин
Кодеин	<b>кодеин</b>
<b>колестипол**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Колестир	<b>колестирамин</b>
<b>колестирамин</b>	Квестран, Колестир
Коллидон 12 PF	<b>повидон</b>
Коллидон 17 PF	<b>повидон</b>
Коллидон 25, 30, 90F	<b>повидон</b>
Коллидон CL, CL-M	<b>повидон</b>
Коллидон VA64	<b>повидон</b>
Колхицин	<b>колхицин</b>
<b>колхицин</b>	Колхицин, Колхицина таблетки, покрытые оболочкой
Колхицина таблетки, покрытые оболочкой	<b>колхицин</b>
Консупрен	<b>циклоспорин</b>
Контролок	<b>пантопразол</b>
Координакс	<b>цизаприд</b>
Кордафен	<b>нифедипин</b>
Кордафлекс	<b>нифедипин</b>
Кордипин	<b>нифедипин</b>
Коринфар	<b>нифедипин</b>
Коринфар ретард	<b>нифедипин</b>
Коринфар УНО	<b>нифедипин</b>
Кормагnezин	магния сульфат
Кортеф	<b>гидрокортизон</b>
<b>кортикотропин</b>	Кортикотропин, Адренокортикотропный гормон (АКТГ)
Кортикотропин	<b>кортикотропин</b>
<b>ко-тримоксазол</b>	Бактрим, Берлоцид , Би-Септин, Бикотрим, Бисептин, Бисептол , Брифесептол, Гросептол , Двасептол, Дуо-Септол, Котримфарм 480, Котримол, Ориприм, Ранкотрим, Септрим, Суметролим , Циплин

Котримол	<b>ко-тримоксазол</b>
Котримфарм 480	<b>ко-тримоксазол</b>
Красавки настойка, валерианы настойка с ментолом	<b>красавки препараты</b>
Красавки настойка, ландыша настойка, валерианы настойка с ментолом	<b>красавки препараты</b>
<b>красавки препараты</b>	Анузол, Валерианы настойка 10 мл, полыни настойка 8 мл, красавки настойка 2 мл; Валерианы настойка 20 мл, полыни настойка 15 мл, красавки настойка 5 мл, мяты перечной настойка 10 мл; Красавки настойка 10 мл, валерианы настойка 20 мл с ментолом 0,2 г; Красавки настойка 5 мл, ландыша настойка 10 мл, валерианы настойка 10 мл с ментолом 0,2 г; Белладонна, Зеленина капли
Креон 10 000	<b>панкреатин в микрогранулированной форме, покрытый энтеросолюбильной оболочкой</b>
Креон 25 000	<b>панкреатин в микрогранулированной форме, покрытый энтеросолюбильной оболочкой</b>
Крисмел	<b>омепразол</b>
Кросповидон М	<b>повидон</b>
Ксеникал	<b>орлистат</b>
Ксефокам	<b>лорноксикам</b>
Ксилодонт	<b>лидокаин</b>
Ксилокаин	<b>лидокаин</b>
Ксоровир	<b>ацикловир</b>
Купренил	<b>пеницилламин</b>
Курам	<b>амоксциллин/клавуланат</b>
Куриозин	<b>цинка глауронат</b>
Лайпроквин	<b>ципрофлоксацин</b>
Лаксакодил	<b>бисакодил</b>
Лаксигал	<b>натрия пикосульфат</b>
<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus,</b> <b>Lactobacillus casei, Lactobacillus</b> <b>bulgaricus</b>	Ацилакт в свечах, Ацилакт в таблетках, Аципол сухой, Лактобактерин в порошке, Лактобактерин в свечах, Лактобактерин сухой, Биомасса ацидофильных лактобактерий сухая, Биобактон сухой, Ацилакт, Лактобактерин
Лактобактерин	<b>Лактобактерии, в том числе</b> <b>Lactobacillus acidophilus,</b>



	<b>Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Лактобактерин в порошке	<b>Лактобактерии, в том числе Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Лактобактерин в свечах	<b>Лактобактерии, в том числе Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
Лактобактерин сухой	<b>Лактобактерии, в том числе Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus</b>
<b>лактолоза</b>	Дюфалак, Нормазе, Порталак
<b>ламивудин</b>	Зеффикс, Эпивир ТриТи Си
Ланзап	<b>лансопразол</b>
Ланзоптол	<b>лансопразол</b>
<b>лансопразол</b>	Акриланз, Ланзап, Ланзоптол, Лансопразол, Лансофед, Ланцид
Лансопразол	<b>лансопразол</b>
Лансофед	<b>лансопразол</b>
Ланцид	<b>лансопразол</b>
Латикорт	<b>гидрокортизон</b>
Латикорт	<b>гидрокортизон</b>
<b>левамизол</b>	Декарис, Левамизола гидрохлорида таблетки
Левамизола гидрохлорида таблетки	<b>левамизол</b>
Левовинизоль	<b>хлорамфеникол</b>
Левомецетин	<b>хлорамфеникол</b>
Левомецетин-Акри линимент	<b>хлорамфеникол</b>
Легалон 140	<b>силибинин</b>
Легалон 70	<b>силибинин</b>
Лендацин	<b>цефтриаксон</b>
Лепротек	<b>силибинин</b>
Ледедил	<b>фамотидин</b>
Лив 52	<b>фитопрепараты</b>
<b>лигнин гидролизный</b>	Лигносорб, Лигносорба гранулы, Лигносорба паста, Полифепан, Полифепана гранулы, Полифепана паста, Полифан, Энтегна таблетки, Фильтрум-СТИ
Лигносорб	<b>лигнин гидролизный</b>
Лигносорба гранулы	<b>лигнин гидролизный</b>
Лигносорба паста	<b>лигнин гидролизный</b>
Лидокаин	<b>лидокаин</b>
<b>лидокаин</b>	Ксилодонт, Ксилокаин, Лидокаин, Лидокаина гель, Лидокаина

	гидрохлорид, Лидокаина гидрохлорида раствор (глазные капли), Лидокаина гидрохлорида раствор для инъекций, Лидокаин-АКОС, Лидокаин-Н.С., Лидокарт для инъекций, Луан
Лидокаина гель	<b>лидокаин</b>
Лидокаина гидрохлорид	<b>лидокаин</b>
Лидокаина гидрохлорида раствор (глазные капли)	<b>лидокаин</b>
Лидокаина гидрохлорида раствор для инъекций	<b>лидокаин</b>
Лидокаин-АКОС	<b>лидокаин</b>
Лидокаин-Н.С.	<b>лидокаин</b>
Лидокарт для инъекций	<b>лидокаин</b>
Липрохин	<b>ципрофлоксацин</b>
Лифаксон	<b>цефтриаксон</b>
Лифоран	<b>цефотаксим</b>
Ловир	<b>ацикловир</b>
Локоид	<b>гидрокортизон</b>
Локсон-400	<b>норфлоксацин</b>
Локферон	<b>альфа-интерферон</b>
Ломак	<b>омепразол</b>
Лонгацеф	<b>цефтриаксон</b>
Линекс	<b>Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium, Streptococcus faecalis</b>
Лопедиум	<b>лоперамид</b>
Лоперакап	<b>лоперамид</b>
<b>лоперамид</b>	Лоперакап, Лоперамида гидрохлорид, Лоперамид-Акри капсулы, Имодиум, Лопедиум, Веро-Лоперамид, Лоперамид-Ратиофарм, Суперилоп, Нео-энтеросептол, Лоперамида гидрохлорид "ЛХ", Лоперамид-Акри
Лоперамида гидрохлорид	<b>лоперамид</b>
Лоперамида гидрохлорид "ЛХ"	<b>лоперамид</b>
Лоперамид-Акри	<b>лоперамид</b>
Лоперамид-Акри капсулы	<b>лоперамид</b>
Лоперамид-Ратиофарм	<b>лоперамид</b>
<b>лорноксикам</b>	<b>Ксефокам</b>
Лосек	<b>омепразол</b>
Лосек МАПС	<b>омепразол</b>
Луан	<b>лидокаин</b>
Маалокс	<b>алюминия гидроокись/магния гидроокись</b>
Маброн	<b>трамадол</b>

<b>магния гидроксид</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
<b>магния карбонат</b>	Аддитива Магний
Магния окиси таблетки	<b>магния оксид</b>
Магния окись	<b>магния оксид</b>
<b>магния оксид</b>	Магния окиси таблетки, Магния окись
<b>магния сульфат</b>	Магния сульфат, Магния сульфата
	раствор для инъекций, Магния
	сульфат-Дарница, Кормагнезин, Магния
	сульфат-Н.С.
Магния сульфат	<b>магния сульфат</b>
Магния сульфата раствор для инъекций	<b>магния сульфат</b>
Магния сульфат-Дарница	<b>магния сульфат</b>
Магния сульфат-Н.С.	<b>магния сульфат</b>
Макокс	<b>рифампицин</b>
<b>макроголь</b>	Форлакс
Максидекс	<b>дексаметазон</b>
Маркаин	<b>бупивакаин</b>
Маркаин Спинал	<b>бупивакаин</b>
Маркаин Спинал Хэви	<b>бупивакаин</b>
<b>мебеверин</b>	Дюспаталин
Мебендазол	<b>мебендазол</b>
<b>мебендазол</b>	Вермокс, Веро-Мебендазол, Вормин, Мебендазол
Мегион	<b>цефтриаксон</b>
Медазол	<b>метронидазол</b>
Медипирин 500	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Медовир	<b>ацикловир</b>
Медоклав	<b>амоксциллин /клавуланат</b>
Медомицин	<b>доксциклин</b>
Медопред	<b>преднизолон</b>
Медофлюкон	<b>флуконазол</b>
Медоцеф	<b>цефоперазон</b>
Медоциприн	<b>ципрофлоксацин</b>
Медрол	<b>метилпреднизолон</b>
Мезим форте	<b>панкреатин</b>
Мезим форте 10 000	<b>панкреатин</b>
<b>мезлоциллин**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
<b>мелоксикам</b>	Мелоксикам, Мовалис
Мелоксикам	<b>мелоксикам</b>
Меломид	<b>метоклопрамид</b>
Меломида гидрохлорид	<b>метоклопрамид</b>
Меломида таблетки	<b>метоклопрамид</b>
<b>Менадиона натрия бисульфит</b>	Викасол, Викасола раствор для

	инъекций, Викасол-Дарница, Викасола таблетки
<b>мепивакаин</b>	Мепивастезин, Скандонест, Мепидонт
Мепивастезин	<b>мепивакаин</b>
Мепидонт	<b>мепивакаин</b>
Меридиа	<b>сибутрамин</b>
<b>меркаптопурин</b>	Меркаптопурина таблетки, Пури-нетол
Меркаптопурина таблетки	<b>меркаптопурин</b>
Месакол	<b>месалазин</b>
<b>месалазин</b>	Месакол, Пентаса, Салазопиридазина суспензия, Салазопиридазина таблетки, Салофальк, Свечи с салазопиридазином
<b>метамизол натрия</b>	Анальгин, Анальгина таблетки, Анальгина раствор для инъекций, Анальгина раствор в ампулах, Анальгин в капсулах, Анальгин-АКОС, Анальгин-Дарница, Анальгин-Н.С., Анальгин-Рос, Анальгин-Русфар, Баралгин М, Метамизол натрия, Спаздолзин для детей, Суппозитории ректальные с анальгином для детей
Метамизол натрия	<b>метамизол натрия</b>
Метамол	<b>метоклопрамид</b>
Метацин	<b>метоциния йодид</b>
<b>метилпреднизолон</b>	Медрол, Солу-Медрол, Метилпреднизолон Софарма, Метипред, Депо-Медрол
Метилпреднизолон Софарма	<b>метилпреднизолон</b>
<b>метилцеллюлоза*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
Метиндол	<b>индометацин</b>
Метиндол ретард	<b>индометацин</b>
Метипред	<b>метилпреднизолон</b>
<b>метоклопрамид</b>	Апо-Метоклоп, Веро-Метоклопрамид, Клометол, Меломид, Меломида гидрохлорид, Меломида таблетки, Метамол, Метоклопрамид, Метоклопрамид-Акри, Метоклопрамид-ФПО, Перинорм, Реглан, Церуглан, Церукал, Церулан
Метоклопрамид	<b>метоклопрамид</b>
Метоклопрамид-Акри	<b>метоклопрамид</b>
Метоклопрамид-ФПО	<b>метоклопрамид</b>
<b>метотрексат</b>	Веро-Метотрексат, Зексат, Метотрексат, Метотрексат Лахема, Метотрексат натрия, Метотрексат-ЛЭНС, Метотрексат-Тева,

	Метотрексат-Эбеве, Триксилем
Метотрексат	<b>метотрексат</b>
Метотрексат Лахема	<b>метотрексат</b>
Метотрексат натрия	<b>метотрексат</b>
Метотрексат-ЛЭНС	<b>метотрексат</b>
Метотрексат-Тева	<b>метотрексат</b>
Метотрексат-Эбеве	<b>метотрексат</b>
<b>метоциния йодид</b>	Метацин
Метрогил	<b>метронидазол</b>
Метролакэр	<b>метронидазол</b>
<b>метронидазол</b>	Акваметро, Апо-Метронидазол, Клион, Медазол, Метрогил, Метролакэр, Метронидазол Ватхэм, Метронидазол Никомед, Метронидазол-Русфар, Метронидазол-ТАТ, Метронидазол-Тева, Розамет, Росекс, Трихазол, Трихоброл, Трихопол, Флагил, Эфлоран
Метронидазол Ватхэм	<b>метронидазол</b>
Метронидазол Никомед	<b>метронидазол</b>
Метронидазол-Русфар	<b>метронидазол</b>
Метронидазол-ТАТ	<b>метронидазол</b>
Метронидазол-Тева	<b>метронидазол</b>
<b>мефенамовая кислота**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Миакальцик	<b>кальцитонин</b>
МИГ 200	<b>ибупрофен</b>
Мидантана таблетки, покрытые оболочкой	<b>амантадин</b>
<b>мизопростол</b>	Сайтотек
Микозорал	<b>кетоконазол</b>
Микомакс	<b>флуконазол</b>
Микосист	<b>флуконазол</b>
Микофлюкан	<b>флуконазол</b>
<b>микронизированная флавоноидная фракция диосмина и гесперидина</b>	Детралекс
Микросорб-П	<b>активированный уголь</b>
Микросорб-П активированного угля паста	<b>активированный уголь</b>
Микрофлокс	<b>ципрофлоксацин</b>
Минитран 10	<b>нитроглицерин</b>
Минитран 5	<b>нитроглицерин</b>
<b>митомицин</b>	Веро-митомицин, Митомицин-С Киова, Мутамицин
Митомицин-С Киова	<b>митомицин</b>
Мовалис	<b>мелоксикам</b>
Модустатин **	<b>соматостатин</b>

Морфилонг	<b>морфин</b>
<b>морфин</b>	Морфилонг, Морфина гидрохлорид, Морфина гидрохлорида раствор для инъекций, Морфина гидрохлорида таблетки, МСТ континус, М-Эслон, Скенан
<b>морфин/наротин/папаверина гидрохлорид/кодеин/тебаин</b>	Омнопон, Омнопона раствор для инъекций
Морфина гидрохлорид	<b>морфин</b>
Морфина гидрохлорида раствор для инъекций	морфин
Морфина гидрохлорида таблетки	<b>морфин</b>
Мотилак	<b>домперидон</b>
Мотилиум	<b>домперидон</b>
МСТ континус	<b>морфин</b>
Мукофальк	plantaginis ovatae semen (гидрофильные волокна из оболочки семян подорожника)
Мутамицин	<b>митомицин</b>
М-Эслон	<b>морфин</b>
Назакорт	<b>триамцинолон</b>
Найз	<b>нимесулид</b>
Наклофен	<b>диклофенак</b>
Наклофен Дуо	<b>диклофенак</b>
<b>налбуфин</b>	Нубаин, Налбуфина гидрохлорид
Налбуфина гидрохлорид	<b>налбуфин</b>
Налгезин	<b>напроксен</b>
Налгезин форте	<b>напроксен</b>
Налоксон	<b>налоксон</b>
<b>налоксон</b>	Налоксон, Наркан
<b>налтрексон</b>	Антаксон, Налтрексон ФВ, Ревиа
Налтрексон ФВ	<b>налтрексон</b>
<b>напроксен</b>	Напросин, Апо-Напроксен, Напроксен-ICN, Напроксен-Акри, Налгезин, Налгезин форте, Алив
Напроксен-ICN	<b>напроксен</b>
Напроксен-Акри	<b>напроксен</b>
Напросин	<b>напроксен</b>
Наркан	<b>налоксон</b>
Натальсид	<b>натрия альгинат</b>
Натальсид	<b>натрия альгинат</b>
<b>натрия альгинат</b>	Натальсид, Альгинатол
натрия альгинат	Альгинатол, Натальсид, Панатус форте, Панатус, Синекод
Натрия бикарбонат	<b>натрия гидрокарбонат</b>

<b>натрия гидрокарбонат</b>	Натрия гидрокарбонат, Натрия бикарбонат
Натрия гидрокарбонат	<b>натрия гидрокарбонат</b>
Натрия диклофенак	<b>диклофенак</b>
<b>натрия пикосульфат</b>	Гутталакс, Регулакс Пикосульфат капли, Натрия пикосульфат, Лаксигал, Слабилен
Натрия пикосульфат	<b>натрия пикосульфат</b>
Натуркарсевт	<b>силибинин</b>
Небцин	<b>тобрамицин</b>
Негафлокс	<b>норфлоксацин</b>
Нексиум	<b>эзомерпазол</b>
Немозол	<b>албендазол</b>
Неодол	<b>диклофенак</b>
Неоинтестопан	<b>аттапулгит</b>
<b>неомицин</b>	Неомицина сульфат
Неомицина сульфат	<b>неомицин</b>
Неосептин Р	<b>ранитидин</b>
<b>неостигмина метилсульфат</b>	Прозерин, Прозерина раствор для инъекций, Прозерин-Дарница, Прозерина таблетки
Неофлоксин	<b>ципрофлоксацин</b>
Нео-энтеросептол	<b>лоперамид</b>
Нивалин	<b>галантамин</b>
<b>нигедаза</b>	Нигедазы таблетки
Нигедазы таблетки	<b>нигедаза</b>
<b>низатидин</b>	Аксид
Низорал	<b>кетоконазол</b>
Никардия	<b>нифедипин</b>
Никардия СД ретард	<b>нифедипин</b>
Никодин	<b>никотиновой кислоты оксиметиламид</b>
Нимегесик 100	<b>нимесулид</b>
Нимесил	<b>нимесулид</b>
<b>нимесулид</b>	Нимулид, Найз, Нимесил, Нимегесик 100, Пролид, Ауроним, Флолид, Нимика
Нимика	<b>нимесулид</b>
Нимулид	<b>нимесулид</b>
Ньибирмин	<b>нитроглицерин</b>
Нисоперкутен	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитро	<b>нитроглицерин</b>
Нитро Мак Ампулы	<b>нитроглицерин</b>
Нитро Мак ретард	<b>нитроглицерин</b>
<b>нитроглицерин</b>	Нитроглицерин, Нитроглицерин с глюкозой, Нитроглицерина концентрат

	для инфузий, Нитроглицерина пролонгированного таблетки, Нитроглицерина раствор, Нитроглицерина раствор в масле в капсулах, Нитроглицерина раствор для инъекций, Нитрогранулонг, Нитрогранулонга таблетки, покрытые оболочкой, Нитроперкутен ТТС, Сустанк форте, Сустанк-мите, Тринитролонг, Депонит 5, Депонит 10, Минитран 5, Минитран 10, Нитрокардин, Нитро-тайм, Нитроспрей-ICN, Нитроминт, Нирмин, Сустонит, Нитрокор, Нитро Мак ретард, Нитролингвал аэрозоль, Нитро Мак Ампулы, Перлинганит, Нитроджект, Нитронг форте, Нитро
Нитроглицерин	<b>нитроглицерин</b>
Нитроглицерин с глюкозой	<b>нитроглицерин</b>
Нитроглицерина концентрат для инфузий	<b>нитроглицерин</b>
Нитроглицерина пролонгированного таблетки	<b>нитроглицерин</b>
Нитроглицерина раствор	<b>нитроглицерин</b>
Нитроглицерина раствор в масле в капсулах	<b>нитроглицерин</b>
Нитроглицерина раствор для инъекций	<b>нитроглицерин</b>
Нитрогранулонг	<b>нитроглицерин</b>
Нитрогранулонга таблетки, покрытые оболочкой	<b>нитроглицерин</b>
Нитроджект	<b>нитроглицерин</b>
Нитрокардин	<b>нитроглицерин</b>
Нитрокор	<b>нитроглицерин</b>
Нитролингвал аэрозоль	<b>нитроглицерин</b>
Нитроминт	<b>нитроглицерин</b>
Нитронг форте	<b>нитроглицерин</b>
Нитроперкутен ТТС	<b>нитроглицерин</b>
Нитросорбид	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитросорбида таблетки	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитросорбида таблеточная масса	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитросорбид-Н.С.	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитросорбид-Русфар	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитросорбид-УВИ	<b>изосорбида динитрат</b>
Нитроспрей-ICN	<b>нитроглицерин</b>
Нитро-тайм	<b>нитроглицерин</b>



Нифегексал	<b>нифедипин</b>
Нифедекс	<b>нифедипин</b>
Нифедикап	нифедипин
<b>нифедипин</b>	Кальцигارد-10, Кальцигارد-5, Коринфар, Нифедикап, Осмо-Адалат, Фенигидин, Нифедекс, Фенигидина таблетки, Нификард, Кордафлекс, Коринфар УНО, Коринфар ретард, Нифегексал, Никардия, Нифедипин-ICN, Нифедипин-Ратифарм, Нифедипин, Нифекард ХЛ, Нифелат, Адалат СЛ, Нифедипин-Н.С., Веро-Нифедипин, Фенамон, Кальцигарт ретард, Депин-Е, Адалат, Кордафен, Никардия СД ретард, Нифедипин-МИК, Нифедипин-Фаркос, Кордипин, Нифедипин-ФПО
Нифедипин	<b>нифедипин</b>
Нифедипин-ICN	<b>нифедипин</b>
Нифедипин-МИК	<b>нифедипин</b>
Нифедипин-Н.С.	<b>нифедипин</b>
Нифедипин-Ратифарм	<b>нифедипин</b>
Нифедипин-Фаркос	<b>нифедипин</b>
Нифедипин-ФПО	<b>нифедипин</b>
Нифекард ХЛ	<b>нифедипин</b>
Нифелат	<b>нифедипин</b>
Нификард	<b>нифедипин</b>
Новокаин	<b>прокаин</b>
Новокаина основание	<b>прокаин</b>
Новокаина раствор для инъекций	<b>прокаин</b>
Новокаин-АКОС	<b>прокаин</b>
Новокаин-Дарница	<b>прокаин</b>
Новокаиновая мазь	<b>прокаин</b>
Новокаин-Синко	<b>прокаин</b>
Ново-Ранидин	<b>ранитидин</b>
Нолицин	<b>норфлоксацин</b>
Норбактин	<b>норфлоксацин</b>
Норгалакс	<b>докузат натрия</b>
Нордитропин пенсет 12	<b>соматропин</b>
Нордитропин Симплекс	<b>соматропин</b>
Норилет	<b>норфлоксацин</b>
Нормазе	<b>лактозула</b>
Нормакс	<b>норфлоксацин</b>
<b>норфлоксацин</b>	Анквин, Локсон-400, Негафлокс,

	Норбактин, Норилет, Нормакс, Ренор, Ютибид, Гираблук, Нолицин
Нош-Бра	<b>дротаверин</b>
Но-шпа	<b>дротаверин</b>
Но-шпа форте	<b>дротаверин</b>
Нубаин	<b>налбуфин</b>
Нурофен	<b>ибупрофен</b>
Нурофен УльтраКап	<b>ибупрофен</b>
Нью-аспер	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
НЮ-силз 75 кардио-аспирин	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
Одестон	<b>гимекромон</b>
Оксодолин	<b>хлорталидон</b>
Оксодолина таблетки	<b>хлорталидон</b>
Октагам	<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>
<b>октреотид</b>	Октреотид, Октреотида раствор, Сандостатин, Сандостатин Лар
Октреотид	<b>октреотид</b>
Октреотида раствор	<b>октреотид</b>
<b>олсалазин</b>	Олсалазин
Олсалазин	<b>олсалазин</b>
Омегаст	<b>омепразол</b>
Омез	<b>омепразол</b>
Омепар	<b>омепразол</b>
<b>омепразол</b>	Биопразол, Веро-Омепразол, Гастрозол, Зероцид, Золсер, Крисмел, Ломак, Лосек, Лосек МАПС, Омегаст, Омез, Омепар, Омепразол-АКОС, Омепразол-Акри, Омепразол-Н.С., Омепразол-ФПО, Омепразол, Омепразол пеллеты, Омепрол, Омепрус, Омефез, Омизак, Омипронол, Омитокс, Оцид, Пептикум, Плеом-20, Промез, Рисек, Ромесек, Сопрал, Улзол, Ультоп, Хелицид 10, Хелицид 20
Омепразол	<b>омепразол</b>
Омепразол пеллеты	<b>омепразол</b>
Омепразол-АКОС	<b>омепразол</b>
Омепразол-Акри	<b>омепразол</b>
Омепразол-Н.С.	<b>омепразол</b>
Омепразол-ФПО	<b>омепразол</b>
<b>омепразол+кларитромицин+тинидазол</b>	Пилобакт
Омепрол	<b>омепразол</b>
Омепрус	<b>омепразол</b>

Омез	омепразол
Омизак	омепразол
Омипронол	омепразол
Омитокс	омепразол
Омнопон	морфин/накотин/папаверина гидрохлорид/кодеин/тебаин
Омнопона раствор для инъекций	морфин/накотин/папаверина гидрохлорид/кодеин/тебаин
Онковин	винкристин
<b>ораза</b>	Оразы гранулы
Оразы гранулы	ораза
Ориприм	ко-тримоксазол
Оритаксим	цефотаксим
<b>орлистат</b>	Ксеникал
<b>орнитин-аспартат</b>	Гепа-Мерц, Орницетил
Орницетил	орнитин-аспартат
Ороназол	кеытоконазол
Ортофен	диклофенак
Ортофена мазь	диклофенак
Ортофена раствор для инъекций	диклофенак
Ортофена таблетки, покрытые оболочкой	диклофенак
Ортофена таблетки, покрытые оболочкой для детей	диклофенак
Ортофер	диклофенак
Орунгал	итраконазол
Осмо-Адалат	нифедипин
Оспамокс	амоксциллин
<b>отилония бромид</b>	Спазмомен
Офтан Дексаметазон	дексаметазон
Оцид	омепразол
Палмагель	алюминия гидроокись/магния гидроокись
Памба	аминометилбензойная кислота
Памид	индапамид
Панадол	парацетамол (ацетаминофен)
Панатус	натрия альгинат
Панатус форте	натрия альгинат
Пангрол 10 000	панкреатин
Панзим форте	панкреатин
Панзинорм форте-Н	панкреатин
Панимун Биорал	циклоспорин
Панкреазим	панкреатин
Панкреалипаза 8000	панкреатин
Панкреаль Киршнера	панкреатин

<b>панкреатин</b>	Вестал, Мезим форте, Мезим форте 10 000, Пангрол 10 000, Панзим форте, Панзинорм форте-Н, Панкреазим, Панкреалипаза 8000, Панкреаль Киришнера, Панкреатин, Панкреатин-ICN, Панкреноорм, Панцитрат, Пензитал
Панкреатин	<b>панкреатин</b>
<b>панкреатин в микрогранулированной форме, покрытый энтеросолюбильной оболочкой</b>	Креон 10 000, Креон 25 000
Панкреатин-ICN	<b>панкреатин</b>
<b>панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза</b>	Фестал
Панкреноорм	<b>панкреатин</b>
<b>пантопразол</b>	Контролок
Панцитрат	<b>панкреатин</b>
<b>папаверин</b>	Папаверина гидрохлорид, Папаверина гидрохлорид МС, Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций, Папаверина гидрохлорида таблетки, Папаверина гидрохлорида таблетки для детей, Папаверина гидрохлорид-Дарница, Папаверин-АКОС, Свечи с папаверином гидрохлорида (на полиэтиленоксидной основе), Свечи с папаверином гидрохлорида
Папаверина гидрохлорид	<b>папаверин</b>
Папаверина гидрохлорид МС	<b>папаверин</b>
Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций	<b>папаверин</b>
Папаверина гидрохлорида таблетки	<b>папаверин</b>
Папаверина гидрохлорида таблетки для детей	<b>папаверин</b>
Папаверина гидрохлорид-Дарница	<b>папаверин</b>
Папаверин-АКОС	<b>папаверин</b>
Паракодамол	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Параскофен	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацет	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>	Ацетаминофен, Адол, Далерон, Детский Панадол, Детский Тайленол, Доломол, Ибуклин, Калпол, Калпол 6 плюс, Медипирин 500, Панадол, Паракодамол, Параскофен, Парацет, Парацетамол, Парацетамол МС,

	Парацетамол-АКОС, Парацетамол-Дарница, Парацетамол-Н.С.
	Парацетамол-Ратиофарм, Парацетамол-Русфар, Проходол, Проходол детский, Суппозитории ректальные с парацетамолом, Суппозитории ректальные для детей, Тайленол, Тайленол для младенцев, Цефекон Д, Эффералган, Эффералган максимум, Эффералган с витамином С
Парацетамол МС	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацетамол	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацетамол-АКОС	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацетамол-Дарница	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацетамол-Н.С.	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацетамол-Ратиофарм	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парацетамол-Русфар	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Парият	<b>рабепразол</b>
Пегасис	<b>пегинтерферон альфа-2а</b>
<b>пегинтерферон альфа-2а</b>	Пегасис
Пензитал	<b>панкреатин</b>
<b>пеницилламин</b>	Пеницилламин, Купренил
Пеницилламин	<b>пеницилламин</b>
<b>пентазоцин</b>	Фортвин, Фортрал
Пентаса	<b>месалазин</b>
Пепсидил	<b>желудка слизистой свиней экстракт</b>
<b>пепсин</b>	Пепсин, Пепсин К, Пепсин К таблетки
Пепсин	<b>пепсин</b>
Пепсин К	<b>пепсин</b>
Пепсин К таблетки	<b>пепсин</b>
Пептикум	<b>омепразол</b>
Пепторан	<b>ранитидин</b>
Перинорм	<b>метоклопрамид</b>
Перистил	<b>цизаприд</b>
Перлинганит	<b>нитроглицерин</b>
Пилобакт	<b>омепразол+кларитромицин+тинидазол</b>
Пилорид	<b>ранитидин висмут цитрат</b>
Пилоцид	<b>висмута трикалия дицитрат</b>
<b>пинаверия бромид</b>	Дицетил
Пиперазин	<b>пиперазина адипат</b>
<b>пиперазина адипат</b>	Пиперазин
<b>пиперациллин</b>	Пипрацил, Пициллин
Пипрацил	<b>пиперациллин</b>
Пирантел	<b>пирантела памоат</b>

<b>пирантела памоат</b>	Пирантел
<b>пиридоксин</b>	Изозид комп. 300 мг Н, Пиридоксина гидрохлорид, Пиридоксина гидрохлорида раствор, Пиридоксина гидрохлорида таблетки, Пиридоксина гидрохлорид-Дарница, Пиридоксина гидрохлорид-Н.С., Пиридоксин-Н.С., Рифакомб
Пиридоксина гидрохлорид	<b>пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорида раствор	<b>пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорида таблетки	<b>пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорид-Дарница	<b>пиридоксин</b>
Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.	<b>пиридоксин</b>
Пиридоксин-Н.С.	<b>пиридоксин</b>
<b>пиридостигмина бромид</b>	Калимин 60 Н, Калимин форте
Пирокам	<b>пироксикам</b>
Пирокс	<b>пироксикам</b>
Пирокс гель	<b>пироксикам</b>
<b>пироксикам</b>	Пирокам, Хотемин, Пироксикам, Пирокс, Пироксифер, Пироксикам-Акри, Ревмадор, Фелдорал Седико, Пироксикам 10 Лечива, Пироксикам 20 Лечива, Пироксикам Йенафарм, Роксикам, Пироксикам-Ратифарм, Финалгель, Пирокс гель, Хотемин, Пироксикам-Тева, Эразон, Веро-Пироксикам, Пироксикам Штада
Пироксикам	<b>пироксикам</b>
Пироксикам 10 Лечива	<b>пироксикам</b>
Пироксикам 20 Лечива	<b>пироксикам</b>
Пироксикам Йенафарм	<b>пироксикам</b>
Пироксикам Штада	<b>пироксикам</b>
Пироксикам-Акри	<b>пироксикам</b>
Пироксикам-Ратифарм	<b>пироксикам</b>
Пироксикам-Тева	<b>пироксикам</b>
Пироксифер	<b>пироксикам</b>
Пициллин	<b>пиперациллин</b>
ПК-Мерц	<b>амантадин</b>
Плазбумин-20	<b>альбумин</b>
Плазбумин-5	<b>альбумин</b>
Пласдон К-29/32	<b>повидон</b>
Пласдон К-90	<b>повидон</b>
Платамин	<b>цисплатин</b>
Платидиам	<b>цисплатин</b>
Платинол	<b>цисплатин</b>

<b>платифиллин</b>	Платифиллина гидротартрат, Платифиллина гидротартрат-Дарница, Платифиллина гидротартрата раствор для инъекций, Платифиллина гидротартрата таблетки, Платифиллина гидротартрат Лечива-Гео, Платифиллин-Ферейн
Платифиллина гидротартрат	<b>платифиллин</b>
Платифиллина гидротартрат Лечива-Гео	платифиллин
Пилобакт	<b>омепразол+кларитромицин+тинидазол</b>
Платифиллина гидротартрата раствор для инъекций	<b>платифиллин</b>
Платифиллина гидротартрата таблетки	<b>платифиллин</b>
Платифиллина гидротартрат-Дарница	<b>платифиллин</b>
Платифиллин-Ферейн	<b>платифиллин</b>
Пленки глазные с атропина сульфатом	<b>атропин</b>
Плеом-20	<b>омепразол</b>
<b>повидон</b>	Поливинилпирролидон, Коллидон 25, 30, 90F, Коллидон 12 PF, Коллидон 17 PF, Коллидон VA64, Коллидон CL, CL-M, Энтеродез, Кросповидон М, Повидон 8000, Пласдон К-90, Повидон К-25, Пласдон К-29/32, Энтрсорб
Повидон 8000	<b>повидон</b>
Повидон К-25	<b>повидон</b>
Поливинилпирролидон	<b>повидон</b>
Поликапран	<b>аминокапроновая кислота</b>
Полирем	<b>римантадин</b>
Полирема таблетки	<b>римантадин</b>
Полифан	<b>лигнин гидролизный</b>
Полифепан	<b>лигнин гидролизный</b>
Полифепана гранулы	<b>лигнин гидролизный</b>
Полифепана паста	<b>лигнин гидролизный</b>
Полькортолон	<b>триамцинолон</b>
Полькортолон 40	<b>триамцинолон</b>
Портал	<b>флуоксетин</b>
Порталак	<b>лактULOза</b>
Постаб — альбумин сухой	<b>альбумин</b>
Постаб — раствор альбумина	<b>альбумин</b>
Постеризан форте	<b>Escherichia coli</b> клеточной оболочки экстракт/гидрокортизон/вазелин/ ланолин/фенол
<b>празиквантел</b>	Балтрицид

Преднизол	<b>преднизолон</b>
<b>преднизолон</b>	Преднизолон, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций, Преднизолон-Дарница, Преднизолоновая мазь, Преднизолон Никомед, Преднизолон 5 мг Йенафарм, Преднизол, Медопред, Преднизолон-АКОС
Преднизолон	<b>преднизолон</b>
Преднизолон 5 мг Йенафарм	<b>преднизолон</b>
Преднизолон Никомед	<b>преднизолон</b>
Преднизолона гемисукцинат	<b>преднизолон</b>
Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций	<b>преднизолон</b>
<b>преднизолона капронат/лидокаина гидрохлорид/D-пантенола/триклозана</b>	Ауробин
Преднизолон-АКОС	<b>преднизолон</b>
Преднизолон-Дарница	<b>преднизолон</b>
Преднизолоновая мазь	<b>преднизолон</b>
<b>преднизон</b>	Апо-Преднизон, Преднизон, Преднизона ацетат, Преднизон 20-бета-оксипроизводное
Преднизон	<b>преднизон</b>
Преднизон 20-бета-оксипроизводное	<b>преднизон</b>
Преднизона ацетат	<b>преднизон</b>
Премарин	<b>эстрогены</b>
Премелла	<b>эстрогены</b>
Премелла Плюс	<b>эстрогены</b>
<b>прифиния бромид</b>	Риабал
Продеп	<b>флуоксетин</b>
Прозерин	<b>неостигмина метилсульфат</b>
Прозерина раствор для инъекций	<b>неостигмина метилсульфат</b>
Прозерина таблетки	<b>неостигмина метилсульфат</b>
Прозерин-Дарница	<b>неостигмина метилсульфат</b>
<b>прокаин</b>	Новокаин, Новокаина основание, Новокаина раствор для инъекций, Новокаин-Дарница, Свечи с новокаином, Новокаиновая мазь, Прокаин гидрохлорид, Новокаин-АКОС, Новокаин-Синко
Прокаин гидрохлорид	<b>прокаин</b>
Проктозан	<b>буфексамак/висмута субгаллат/титана диоксид/лидокаина гидрохлорида моногидрат</b>



Прокто-гливенол	трибенозид/лидокаина гидрохлорид
<b>Проктоседил</b>	гепарин натрий/гидрокортизон/ фрамицетина сульфат/эскулозид
Проктоседил М	гепарин натрий/гидрокортизон/ фрамицетина сульфат/эскулозид
Пролид	нимесулид
Промедол	тримеперидин
Промедола раствор в шприц-тюбиках	тримеперидин
Промедола раствор для инъекций	тримеперидин
Промедола таблетки	тримеперидин
Промез	омепразол
Профинал	ибупрофен
Профлузак	флуоксетин
Проходол	парацетамол (ацетаминофен)
Проходол детский	парацетамол (ацетаминофен)
Проципро	ципрофлоксацин
Пульмикорт	будесонид
Пульмикорт турбухалер	будесонид
Пурген	фенолфталеин
Пури-нетол	меркаптопурин
Пурсеннид	сеннозиды А и В
<b>рабепразол</b>	Париет
Раниберл 150	<b>ранитидин</b>
Ранигаст	<b>ранитидин</b>
Ранисан	<b>ранитидин</b>
Ранисон	<b>ранитидин</b>
Ранитаб	<b>ранитидин</b>
Ранитал	<b>ранитидин</b>
Ранитард	<b>ранитидин</b>
<b>ранитидин</b>	Апо-Ранитидин, Ацидекс, Ацилок, Веро-ранитидин, Ген-Ранитидин, Гертокалм, Ги-кар, Гистак, Дуоран, Зантак, Зантин, Зоран, Неосептин Р, Ново-Ранидин, Пепторан, Раниберл 150, Ранигаст, Ранисан, Ранисон, Ранитаб, Ранитал, Ранитард, Ранитидин Врамед, Ранитидин СЕДИКО, Ранитидин-Акри, Ранитидин-БМС, Ранитидин- ратиофарм, Ранитин, Рантаг, Рантак, Ринтид, Рэнкс, Улкодин, Улкосан, Улькуран, Ульсерекс, Язитин
<b>ранитидин висмут цитрат</b>	Пилорид
Ранитидин Врамед	<b>ранитидин</b>
Ранитидин СЕДИКО	<b>ранитидин</b>

Ранитидин-Акри	ранитидин
Ранитидин-БМС	ранитидин
Ранитидин-ратиофарм	ранитидин
Ранитин	ранитидин
Ранклав	амоксциллин/клавуланат
Ранкотрим	ко-тримоксазол
Раноксил	амоксциллин
Рантаг	ранитидин
Рантак	ранитидин
Растоцин	доксорубицин
Реальдирон для инъекций сухой	альфа-интерферон
Ребетол	рибавирин
Ревиа	налтрексон
Ревмавек	диклофенак
Ревмадор	пироксикам
Реводина ретард	диклофенак
Реглан	метоклопрамид
Регулакс	сеннозиды А и В
Регулакс Пикосульфат капли	натрия пикосульфат
Релиф Адванс	акулы печени масло/ бензокаин
<b>рекомбинантный интерферон альфа-2а</b>	Роферон-а
Ремантадин	римантадин
Ремантадина таблетки	римантадин
Ремантадин-Н.С.	римантадин
Ремантадин-УВИ	римантадин
Реместип	терлипрессин
Ремикейд	инфликсимаб
Реминил	галантамин
Ренни	кальция карбонат/магния карбонат
Ренор	норфлоксацин
Реципро	ципрофлоксацин
Риабал	прифиния бромид
<b>рибавирин</b>	Виразол, Ребетол, Рибавирин Медуна, Рибавирин-Био, Рибамидил, Рибамидила таблетки
Рибавирин Медуна	<b>рибавирин</b>
Рибавирин-Био	<b>рибавирин</b>
Рибамидил	<b>рибавирин</b>
Рибамидила таблетки	<b>рибавирин</b>
<b>римантадин</b>	Полирем, Полирема таблетки, Ремантадин, Римантадин, Ремантадина таблетки, Альгирен, Ремантадин-Н.С., Ремантадин-УВИ, Римантадин гидрохлорид

Римантадин	<b>римантадин</b>
Римантадин гидрохлорид	<b>римантадин</b>
Р-Иммун	<b>циклоспорин</b>
Римпин	<b>рифампицин</b>
Ринтид	<b>ранитидин</b>
Рисек	<b>омепразол</b>
Рифакомб	<b>пиридоксин</b>
Рифамор	<b>рифампицин</b>
<b>рифампицин</b>	Бенемидин, Макокс, Р-цин, Римпин, Рифамор, Рифацин, Тибицин, Эрмфат 600
Рифацин	<b>рифампицин</b>
Розамет	<b>метронидазол</b>
<b>роксатидин**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Роксикам	<b>пироксикам</b>
Ромесек	<b>омепразол</b>
Росекс	<b>метронидазол</b>
<b>рофекоксиб</b>	Биокс
Роферон-а	<b>рекомбинантный интерферон альфа-2а</b>
Роцефин	<b>цефтриаксон</b>
Румикоз	<b>итраконазол</b>
Р-цин	<b>рифампицин</b>
Рэнкс	<b>ранитидин</b>
С.А.С. 500	<b>сульфасалазин</b>
С.А.С. Энтерик 500	<b>сульфасалазин</b>
Саб симплекс	<b>симетикон</b>
Сайзен	<b>соматропин</b>
Сайтотек	<b>мизопростол</b>
Салазопиридазина суспензия	<b>месалазин</b>
Салазопиридазина таблетки	<b>месалазин</b>
Салофальк	<b>месалазин</b>
Сандиммун	<b>циклоспорин</b>
Сандиммун Неорал	<b>циклоспорин</b>
Сандоглобулин	<b>иммуноглобулин человеческий</b>
	<b>нормальный</b>
Сандостатин	<b>октреотид</b>
Сандостатин Лар	<b>октреотид</b>
Саротен	<b>амитриптилин</b>
Саротен ретардн	<b>амитриптилин</b>
Свечи с глицерином	<b>глицерол</b>
Свечи с новокаином	<b>прокаин</b>
Свечи с папаверином гидрохлорида	<b>папаверин</b>
Свечи с папаверином гидрохлорида (на полиэтиленоксидной основе)	<b>папаверин</b>
Свечи с салазопиридазином	<b>месалазин</b>

<b>семустин*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
Сенаде	<b>сеннозиды А и В</b>
Сенадексин	<b>сеннозиды А и В</b>
Сенадексин таблетки	<b>сеннозиды А и В</b>
Сенадексин-Н.С.	<b>сеннозиды А и В</b>
Сеналекс	<b>сеннозиды А и В</b>
Сенналакс	<b>сеннозиды А и В</b>
<b>сеннозиды А и В</b>	Антрасеннина таблетки, Глаксенна, Пурсеннид, Регулакс, Сенаде, Сенадексин, Сенадексин таблетки, Сенадексин-Н.С., Сеналекс, Сенналакс, Тисасен
Септрим	<b>ко-тримоксазол</b>
<b>сибутрамин</b>	Меридиа
Сизапро	<b>цизаприд</b>
Силибин	<b>силибинин</b>
<b>силибинин</b>	Лепротек, Карсил, Силимарин Седико быстрорастворимый, Легалон 70, Легалон 140, Гепарсил, Силибин, Натуркарсевт
Силимарин Седико быстрорастворимый	<b>силибинин</b>
Симбикорт Турбухалер	<b>будесонид</b>
<b>симетикон</b>	Гаскон Дроп, Дисфлатил, Эспумизан 40, Эспумизан, Эспумизан L, Саб симплекс
Синекод	<b>натрия альгинат</b>
Синтомицина линимен	<b>хлорамфеникол</b>
Синтрадон	<b>трамадол</b>
Синэрит	<b>эритромицин</b>
Сифлокс	<b>ципрофлоксацин</b>
Скандонест	<b>мепивакаин</b>
Скенап	<b>морфин</b>
<b>скополамин</b>	Скополамина гидробромид
Скополамина гидробромид	<b>скополамин</b>
Слабилен	<b>натрия пикосульфат</b>
Смекта	<b>диосмектит</b>
<b>солизим</b>	Солизима таблетки
Солизима таблетки	<b>солизим</b>
Солпафлекс	<b>ибупрофен</b>
Солу Кортэф	<b>гидрокортизон</b>
Солу-Медрол	<b>метилпреднизолон</b>
<b>соматостатин</b>	Стиламин**, Модустатин**
Соматотропин человека	<b>соматропин</b>
<b>соматропин</b>	Биосома, Соматотропин человека, Хуматроп, Генотропин, Сайзен,

	Нордитропин пенсет 12, Нордитропин Симплекс
Сополькорт Н	<b>гидрокортизон</b>
Сопрал	<b>омепразол</b>
Сорбит	<b>сорбитол</b>
<b>сорбитол</b>	Сорбит
Спаздользин для детей	<b>метамизол натрия</b>
Спазмол	<b>дротаверин</b>
Спазмолитин	<b>адифенин</b>
Спазмомен	<b>отилония бромид</b>
Спазоверин	<b>дротаверин</b>
Спаковин	<b>дротаверин</b>
<b>спиронолактон</b>	Альдактон, Веро-Спиронолактон, Верошпилактон, Верошпирон, Спиронолактона таблетки
Спиронолактона таблетки 0,025 г	<b>спиронолактон</b>
Споробактерин	<b>Bacillus subtilis (Бациллюс субтилис)</b>
Споробактерин жидкий	<b>Bacillus subtilis (Бациллюс субтилис)</b>
Стадалакс	<b>бисакодил</b>
Стандациллин	<b>ампициллин</b>
Стиламин**	<b>соматостатин</b>
<b>стрептозоцин</b>	<b>Занозар</b>
<b>сукральфат</b>	Алсукрал, Вентер, Сукральфат, Ульгастрон
Сукральфат	<b>сукральфат</b>
<b>сульфасалазин</b>	С.А.С. 500, С.А.С. Энтерик 500, Сульфасалазин
Сульфасалазин	<b>сульфасалазин</b>
Суметролим	<b>ко-тримоксазол</b>
Суперилоп	<b>лоперамид</b>
Суперо	<b>цефуроксим</b>
Суппозитории ректальные для детей	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Суппозитории ректальные с анальгином для детей	<b>метамизол натрия</b>
Суппозитории ректальные с парацетамолом	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Суппозитории с глицерином	<b>глицерол</b>
Сустак форте	<b>нитроглицерин</b>
Сустак-мите	<b>нитроглицерин</b>
Сустонит	<b>нитроглицерин</b>
<b>сычужные ферменты</b>	Абомин, Абомина таблетки 50 000 ЕД, Абомина таблетки для детей 10 000 МЕ
Тайленол	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Тайленол для младенцев	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
<b>такролимус*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано

Талцеф	<b>цефотаксим</b>
Тамс	<b>кальция карбонат/магния карбонат</b>
Тарцефоксим	<b>цефотаксим</b>
Тацип	<b>ципрофлоксацин</b>
<b>тегасерод</b>	Зелмак
Теофиллин-Этилендиамин	<b>аминофиллин</b>
Терапин	<b>ацетилсалициловая кислота</b>
<b>терлипрессин</b>	Реместип
Терцеф	<b>цефтриаксон</b>
<b>тетратиомолибдат*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
<b>тетрациклин</b>	Имекс
Тибицин	<b>рифампицин</b>
Тиниба	<b>тинидазол</b>
<b>тинидазол</b>	Тиниба, Тинидазол, Веро-Тинидазол, Фазижин, Тинидазол-Акри
Тинидазол	<b>тинидазол</b>
Тинидазол-Акри	<b>тинидазол</b>
Тиротакс	<b>цефотаксим</b>
Тисасен	<b>сеннозиды А и В</b>
Тобрамицин	<b>тобрамицин</b>
<b>тобрамицин</b>	Тобрамицин, Тобрамицина сульфат для инъекций, Тобрекс, Бруламицин, Небцин
Тобрамицина сульфат для инъекций	<b>тобрамицин</b>
Тобрекс	<b>тобрамицин</b>
Топалкан	<b>алюминиево-магниевого ЛС с альгиновой кислотой</b>
Торадол	<b>кеторолак</b>
<b>торасемид*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
Тороцеф	<b>цефтриаксон</b>
Традол	<b>трамадол</b>
<b>трамадол</b>	Адамон лонг 50, Адамон лонг 100, Адамон лонг 150, Адамон лонг 200, Маброн, Синтрадон, Традол, Трамадол, Трамадол Ланнахер, Трамадол Никомед, Трамадол ретард, Трамадол Стада международный, Трамадола таблетки, Трамадол-Акри, Трамадол-Акри капсулы
Трамадол	<b>трамадол</b>
Трамадол Ланнахер	<b>трамадол</b>
Трамадол Никомед	<b>трамадол</b>
Трамадол ретард	<b>трамадол</b>
Трамадол Стада международный	<b>трамадол</b>
Трамадола таблетки	<b>трамадол</b>
Трамадол-Акри	<b>трамадол</b>

Трамадол-Акри капсулы	<b>трамадол</b>
<b>транексамовая кислота</b>	Цикло-Ф
Триаkort	<b>триамцинолон</b>
Триаксон	<b>цефтриаксон</b>
<b>триамтерен</b>	Триамтерен
Триамтерен	<b>триамтерен</b>
<b>триамцинолон</b>	Кеналог, Полькортолон, Триаkort, Триамцинолон, Триамцинолона ацетонид, Триамцинолона таблетки, Цинаkort, Полькортолон 40, Фторокорт, Назакорт, Кеналог 40, Триамцинолон-ФПО
Триамцинолон	<b>триамцинолон</b>
Триамцинолона ацетонид	<b>триамцинолон</b>
Триамцинолона таблетки	<b>триамцинолон</b>
Триамцинолон-ФПО	<b>триамцинолон</b>
<b>трибенозид</b>	Гливенол
<b>трибенозид/лидокаина гидрохлорид</b>	Прокто-гливенол
Трибимол	<b>висмута трикалия дицитрат</b>
<b>триглицин-вазопрессин*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
<b>триентин*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
Триксилем	<b>метотрексат</b>
<b>тримебутин</b>	Дебридат
<b>тримеперидин</b>	Промедол, Промедола раствор в шприц-тюбиках, Промедола раствор для инъекций, Промедола таблетки
Тринитролонг	<b>нитроглицерин</b>
Трихазол	<b>метронидазол</b>
Трихоброл	<b>метронидазол</b>
Трихопол	<b>метронидазол</b>
Троксевазин	<b>троксерутин</b>
<b>троксерутин</b>	Троксевазин, Троксерутин Врамед, Троксерутин Лечива, Троксерутин-МИК
Троксерутин Врамед	<b>троксерутин</b>
Троксерутин Лечива	<b>троксерутин</b>
Троксерутин-МИК	<b>троксерутин</b>
Троксон	<b>цефтриаксон</b>
Убретид	<b>дистигмина бромид</b>
Угля активированного "КМ" таблетки	<b>активированный уголь</b>
Угля активированного таблетки	<b>активированный уголь</b>
Уголь активированный	<b>активированный уголь</b>
Уголь активированный ФАС-Э	<b>активированный уголь</b>
Улзол	<b>омепразол</b>
Улкодин	<b>ранитидин</b>
Улкосан	<b>ранитидин</b>

Ульгастран	сукральфат
Улькауран	ранитидин
Ульсерекс	ранитидин
Ультоп	омепразол
Ультра-адсорб	активированный уголь
Ульфамид	фамотидин
Ульцеран	фамотидин
Уман-альбумин	альбумин
Упсавит кальций	кальция карбонат
Упсамокс	амоксциллин
Упсампи	ампициллин
Упсарин Упса	ацетилсалициловая кислота
Урегит	этакриновая кислота
урсодеоксихолевая кислота	Урсофальк, Урсосан
Урсосан	урсодеоксихолевая кислота
Урсофальк	урсодеоксихолевая кислота
Фазижин	тинидазол
Фамонит	фамотидин
Фамосан	фамотидин
<b>фамотидин</b>	Антодин, Апо-Фамотидин, Блокацид, Гастросидин, Квамател, Лецедил, Ульфамид, ыУльцеран, Фамонит, Фамосан, Фамотидин-ICN, Фамотидин-Акри, Фамотидин-Акри таблетки, покрытые оболочкой, Фамотидин, Фамоцид
Фамотидин	фамотидин
Фамотидин-ICN	фамотидин
Фамотидин-Акри	фамотидин
Фамотидин-Акри таблетки, покрытые оболочкой	фамотидин
Фамоцид	фамотидин
Феварин	флувоксамин
Фелдорал Седико	пироксикам
Фелоран	диклофенак
Фенамон	нифедипин
Фенигидин	нифедипин
Фенигидина таблетки	нифедипин
Феникаберан	феникаберан
Феникаберана раствор для инъекций	феникаберан
Феникаберана таблетки, покрытые оболочкой	феникаберан
<b>фенобарбитал</b>	Фенобарбитал (Люминал), Фенобарбитала раствор для детей, Фенобарбитала таблетки для детей, Фенобарбитала таблетки, ыы Фенобарбитал



Фенобарбитал	<b>фенобарбитал</b>
Фенобарбитал (Люминал)	<b>фенобарбитал</b>
Фенобарбитала раствор для детей	<b>фенобарбитал</b>
Фенобарбитала таблетки	<b>фенобарбитал</b>
Фенобарбитала таблетки для детей	<b>фенобарбитал</b>
фенолфталеин	Пурген, Фенолфталеин, Фенолфталеина таблетки
Фенолфталеин	<b>фенолфталеин</b>
Фенолфталеина таблетки	<b>фенолфталеин</b>
<b>фентанил</b>	Фентанил, Фентанила раствор для инъекций, Дюрогезик
Фентанил	<b>фентанил</b>
Фентанила раствор для инъекций	<b>фентанил</b>
Фестал	панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза
Фивофлу	<b>фторурацил</b>
<b>физостигмин</b>	Физостигмина салицилат
Физостигмина салицилат	<b>физостигмин</b>
Фильтрум-СТИ	лигнин гидролизный
Финалгель	<b>пироксикам</b>
<b>фитоменадион</b>	Фитоменадион (витамин К1), Фитоменадиона (Витамина К1) раствор в масле 10% в капсулах, Витамин К2
Фитоменадион (витамин К1)	<b>фитоменадион</b>
Фитоменадиона (Витамина К1) раствор в масле 10% в капсулах	<b>фитоменадион</b>
<b>фитопрепараты</b>	Гепатофальк планта, Лив 52
Флагил	<b>метронидазол</b>
Флайс	<b>Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei Lactococcus lactis subsp. cremoris, Lactococcus lactis subsp. diacetylactis, Leuconostoc cremoris, Streptococcus thermophilus</b>
Фламерил	<b>диклофенак</b>
Фламерил К	<b>диклофенак</b>
Фламерил Ретард	<b>диклофенак</b>
Флемоксин Соллютаб	<b>амоксциллин</b>
<b>флоксуридин*</b>	ЛС в РФ не зарегистрировано
Флоксэт	<b>флуоксетин</b>
Флолид	<b>нимесулид</b>
Флостерон	<b>бетаметазон</b>
<b>флувоксамин</b>	Феварин
Флузол	<b>флуконазол</b>

Флукозан	<b>флуконазол</b>
<b>флуконазол</b>	Дифлазон, Флусенил, Флуконазол, Флукорик, Медофлюкон, Микосист, Веро-Флуконазол, Флюкостат, Флюмикон, Фунголон, Флукорал, Дифлазон, Микомакс, Цискан, Форкан, Микофлюкан, Флузол, Флукозан, Флюкостат
Флуконазол	<b>флуконазол</b>
Флукорал	<b>флуконазол</b>
Флукорик	<b>флуконазол</b>
Флунат	<b>флуоксетин</b>
<b>флуокортолон**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
<b>флуоксетин</b>	Флуоксетин Никомед, Флуоксетин-Акри капсулы, Флуоксетина гидрохлорид, Апо-Флуоксетин, Флуоксетин Ланнахер, Депрекс, Флоксэт, Флунат, Портал, Продеп, Биоксетин, Фрамекс, Депренон, Профлузак
Флуоксетин Ланнахер	<b>флуоксетин</b>
Флуоксетин Никомед	<b>флуоксетин</b>
Флуоксетина гидрохлорид	<b>флуоксетин</b>
Флуоксетин-Акри капсулы	<b>флуоксетин</b>
Флуоро-урацил Рош	<b>фторурацил</b>
Флуороурацил Санофи	<b>фторурацил</b>
Флурокс	<b>фторурацил</b>
Флусенил	<b>флуконазол</b>
Флюкостат	<b>флуконазол</b>
Флюкостат	<b>флуконазол</b>
Флюмикон	<b>флуконазол</b>
<b>фолиевая кислота</b>	Фолиевая кислота, Фолиевой кислоты таблетки
Фолиевая кислота	<b>фолиевая кислота</b>
Фолиевой кислоты таблетки	<b>фолиевая кислота</b>
Форкан	<b>флуконазол</b>
Форлакс	<b>макроголь</b>
Фортвин	<b>пентазоцин</b>
Фортрал	<b>пентазоцин</b>
Форцеф	<b>цефтриаксон</b>
Фосфалюгель	алюминия фосфат
Фосфоглив	“эссенциальные” фосфолипиды и их препараты
Фрамекс	<b>флуоксетин</b>
Франтел	<b>индапамид</b>
Фромилид	<b>кларитромицин</b>

Фторокорт	<b>триамцинолон</b>
<b>фторурацил</b>	5-Фторурацил, 5-Фторурацил-Эбеве, Фивофлу, Флуоро-урацил Рош, Флуороурацил Санофи, Флурокс, Фторурацил , Фторурацила раствор для инъекций, Фторурацил-Дарница, Фторурацил-ЛЭНС
Фторурацил	<b>фторурацил</b>
Фторурацила раствор для инъекций	<b>фторурацил</b>
Фторурацил-Дарница	<b>фторурацил</b>
Фторурацил-ЛЭНС	<b>фторурацил</b>
<b>фуброгония йодид</b>	Фубромеган, Фубромегана таблетки
Фубромеган	<b>фуброгония йодид</b>
Фубромегана таблетки	<b>фуброгония йодид</b>
Фунгизон	<b>амфотерицин В</b>
Фунгилин	<b>амфотерицин В</b>
Фунголон	<b>флуконазол</b>
<b>фуразолидон</b>	Фуразолидона таблетки
Фуразолидона таблетки	<b>фуразолидон</b>
Фурон	<b>фуросемид</b>
<b>фуросемид</b>	Апо-Фуросемид, Фурон, Фуросемид, Фуросемид Никомед, Фуросемида гранулы для детей, Фуросемида раствор для инъекций, Фуросемида таблетки, Фуросемид-Дарница, Фуросемид-Милве, Фуросемид-Н.С., Фуросемид-Ратифарм, Фуросемид-Тева, Фуросемид-Ферейн
Фуросемид	<b>фуросемид</b>
Фуросемид Никомед	<b>фуросемид</b>
Фуросемида гранулы для детей	<b>фуросемид</b>
Фуросемида раствор для инъекций	<b>фуросемид</b>
Фуросемида таблетки	<b>фуросемид</b>
Фуросемид-Дарница	<b>фуросемид</b>
Фуросемид-Милве	<b>фуросемид</b>
Фуросемид-Н.С.	<b>фуросемид</b>
Фуросемид-Ратифарм	<b>фуросемид</b>
Фуросемид-Тева	<b>фуросемид</b>
Фуросемид-Ферейн	<b>фуросемид</b>
Хаврикс 720	<b>вакцина для профилактики гепатита А</b>
Хелицид 10	<b>омепразол</b>
Хелицид 20	<b>омепразол</b>
<b>хенодеоксихоловая кислота</b>	Хенофальк
Хенофальк	<b>хенодеоксихоловая кислота</b>
Хиконцил	<b>амоксциллин</b>

<b>хлорамфеникол</b>	Левовинизоль, Левомецетин, Синтомицина линимен, Левомецетин- Акри линимент
Хлорозил	<b>хлорозил</b>
<b>хлорталидон</b>	Оксодолин, Оксодолина таблетки
Хотемин	<b>пироксикам</b>
Хумаглобин	<b>иммуноглобулин человеческий нормальный</b>
Хуматроп	<b>соматропин</b>
Целебрекс	<b>целекоксиб</b>
<b>целекоксиб</b>	Целебрекс
Целестодерм-В	<b>бетаметазон</b>
Целестон	<b>бетаметазон</b>
Цепрова	<b>ципрофлоксацин</b>
Церуглан	<b>метоклопрамид</b>
Церукал	<b>метоклопрамид</b>
Церулан	<b>метоклопрамид</b>
<b>церулетид**</b>	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Цетакс	<b>цефотаксим</b>
Цефабол	<b>цефотаксим</b>
Цефаксон	<b>цефтриаксон</b>
Цефантрал	<b>цефотаксим</b>
Цефекон Д	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Цефобак	<b>ципрофлоксацин</b>
Цефобид	<b>цефоперазон</b>
Цефоперабол	<b>цефоперазон</b>
<b>цефоперазон</b>	Дардум, Медоцеф, Цефобид, Цефоперабол
Цефосин	<b>цефотаксим</b>
цефотаксим	Дуатакс, Интраксим, Кефотекс, Клафобрин, Клафоран, Лифоран, Оритаксим, Талцеф, Тарцефоксим, Тиротакс, Цетакс, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим-ыКМП, Цефтакс
Цефотаксим—КМП	<b>цефотаксим</b>
Цефсон	<b>цефтриаксон</b>
Цефтакс	<b>цефотаксим</b>
<b>цефтриаксон</b>	Биотраксон, Ифициф, Лендацин, Лифаксон, Лонгацеф, Мегион, Роцефин, Терцеф, Тороцеф, Триаксон, Троксон, Форцеф, Цефаксон, Цефсон, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон-КМП, Цефтриаксон ПНИТИА, Цефтрон
Цефтриаксон ПНИТИА	<b>цефтриаксон</b>
Цефтриаксон-АКОС	<b>цефтриаксон</b>

Цефтриаксон-КМП	<b>цефтриаксон</b>
Цефтрон	<b>цефтриаксон</b>
Цефуксим	<b>цефуроксим</b>
Цефурабол	<b>цефуроксим</b>
<b>цефуроксим</b>	Аксетил, Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Суперо, Цефуксим, Цефурабол
<b>цизаприд</b>	Цисап, Цисапид, Сизапро, Перистил, Координакс
<b>циклозил</b>	Циклозил
Циклозил	<b>циклозил</b>
<b>циклоспорин</b>	Веро-Циклоспорин, Имуспорин, Консупрен, Панимун Биорал, Р-Иммун, Сандиммун, Сандиммун Неорал, Циклоспорин, Циклоспорин Гексал, Циклоспорина раствор
Циклоспорин	<b>циклоспорин</b>
Циклоспорин Гексал	<b>циклоспорин</b>
Циклоспорина раствор	<b>циклоспорин</b>
Цикло-Ф	<b>транексамовая кислота</b>
<b>циклофосфамид</b>	Циклофосфамид, Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый, Циклофосфан, Циклофосфана таблетки, покрытые оболочкой, Цитоксан, Эндоксан
Циклофосфамид	<b>циклофосфамид</b>
Циклофосфан	<b>циклофосфамид</b>
Циклофосфана таблетки, покрытые оболочкой	<b>циклофосфамид</b>
Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый	<b>циклофосфамид</b>
Цикортид Циклокапс	<b>будесонид</b>
Цилоксан	<b>ципрофлоксацин</b>
Цимевен	<b>ганцикловир</b>
<b>циметидин</b>	Гистодил, Циметидин, Циметидин Стада международный
Циметидин	<b>циметидин</b>
Циметидин Стада международный	<b>циметидин</b>
Цинакорт	<b>триамцинолон</b>
<b>цинка ацетат</b>	Цинка ацетат
Цинка ацетат	<b>цинка ацетат</b>
<b>цинка глаурионат</b>	Куриозин
<b>цинка сульфат</b>	Цинктерал
Цинктерал	<b>цинка сульфат</b>
Циплин	<b>ко-тримоксазол</b>
Циплокс	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципринол	<b>ципрофлоксацин</b>

Ципробай	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципробид	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципрова	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципровин	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципродар	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципроквин	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципролет	<b>ципрофлоксацин</b>
Ципромед	<b>ципрофлоксацин</b>
<b>ципрофлоксацин</b>	Акваципро, Арфлокс, Афеноксин, Веро-ципрофлоксацин, Зиндолин, Ифиципро, Квинтор, Квипро, Лайпроквин, Липрохин, Медоциприн, Микрофлокс, Неофлоксин, Проципро, Реципро, Сифлокс, Тацип, Цепрова, Цефобак, Цилоксан, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробид, Ципрова, Ципровин, Ципродар, Ципроквин, Ципролет, Ципромед, Цифран
Цисап	<b>цизаприд</b>
Цисапид	<b>цизаприд</b>
Цискан	<b>флуконазол</b>
Цисплатил	<b>цисплатин</b>
<b>цисплатин</b>	Аксиплат, Бластолем, Веро-Цисплатин, Кемоплат, Платамин, Платидиам, Платинол, Цисплатил, Цисплатин, Цисплатин лиофилизированный для инъекций, Цисплатин-ЛЭНС, Цисплатин-Эбеве
Цисплатин	<b>цисплатин</b>
Цисплатин лиофилизированный для инъекций	<b>цисплатин</b>
Цисплатин-ЛЭНС	<b>цисплатин</b>
Цисплатин-Эбеве	<b>цисплатин</b>
Цитивир	<b>ацикловир</b>
Цитокристин водный	<b>винкристин</b>
Цитоксан	<b>циклофосфамид</b>
Цитомид	<b>винкристин</b>
Цифран	<b>ципрофлоксацин</b>
Шанвак-В	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
Эбербиовак НВ	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
Эдицин	<b>ванкомицин</b>
<b>эзомерпазол</b>	Нексиум
Эквин — желудочный сок натуральный	<b>желудочный сок</b>
Эливел	<b>амитриптилин</b>

Энджерикс В	вакцина для профилактики гепатита В
Эндоксан	циклофосфамид
Энтегнина таблетки	лигнин гидролизный
Энтеродез	повидон
Энтерол	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Энтеросорбент ГС-01-Э	активированный уголь
Энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-2	активированный уголь
Энтросорб	повидоны
Эомицин	эритромицин
Эпивир ТриТи Си	ламивудин
Эпилаптон	глутаминовая кислота
Эразон	пироксикам
Эргокальциферол (витамин D2)	эргокальциферол
<b>эргокальциферол</b>	Эргокальциферол (витамин D2), Эргокальциферола (витамин D2) драже 500 МЕ, Эргокальциферола (витамин D2) раствор в масле, Эргокальциферола раствор в масле в капсулах, Эргокальциферола (витамин D2) раствор в спирте
Эргокальциферола (витамин D2) драже 500 МЕ	эргокальциферол
Эргокальциферола (витамин D2) раствор в масле	эргокальциферол
Эргокальциферола (витамин D2) раствор в спирте	эргокальциферол
Эргокальциферола раствор в масле в капсулах	эргокальциферол
Эремфат 600	рифампицин
<b>эритромицин</b>	Синэрит, Эомицин, Эрифлюид
Эрифлюид	эритромицин
Эскузан 20	эсцин
Эспумизан	симетикон
Эспумизан 40	симетикон
Эспумизан L	симетикон
Эссенциале	“эссенциальные” фосфолипиды и их препараты
Эссенциале Н	“эссенциальные” фосфолипиды и их препараты
Эссенциале форте	“эссенциальные” фосфолипиды и их препараты
Эссенциале форте Н	“эссенциальные” фосфолипиды и их препараты
<b>эстрогены</b>	Эстрофеминал, К.Э.С., Премелла,

	Премелла Плюс, Премарин
Эстрофеминал	<b>эстрогены</b>
эсцин	Венитан, Эсцин, Венастат, Веноплант, Эскузан 20, Аэсцин
Эсцин	<b>эсцин</b>
<b>этакриновая кислота</b>	Урегит
<b>этамзилат</b>	Этамзилат, Этамзилата раствор, Этамзилата раствор для инъекций, Этамзилата таблетки, Этамзилат-Ферейн, Дицинон, Дицинон 250
Этамзилат	<b>этамзилат</b>
Этамзилата раствор	<b>этамзилат</b>
Этамзилата раствор для инъекций	<b>этамзилат</b>
Этамзилата таблетки	<b>этамзилат</b>
Этамзилат-Ферейн	<b>этамзилат</b>
<b>этилморфин</b>	Этилморфина гидрохлорид (Дионин), Этилморфина гидрохлорида таблетки
Этилморфина гидрохлорид (Дионин)	<b>этилморфин</b>
Этилморфина гидрохлорида таблетки	<b>этилморфин</b>
<b>феникаберан</b>	Феникаберан, Феникаберана раствор для инъекций, Феникаберана таблетки, покрытые оболочкой
Этидоксин	<b>доксциклин</b>
Этифенак	<b>диклофенак</b>
Эувакс В	<b>вакцина для профилактики гепатита В</b>
Эуфиллин	<b>аминофиллин</b>
Эуфиллина раствор для инъекций	<b>аминофиллин</b>
Эуфиллина таблетки	<b>аминофиллин</b>
Эуфиллин-Дарница	<b>аминофиллин</b>
Эфлора	<b>метронидазол</b>
Эффералган	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Эффералган максимум	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Эффералган с витамином С	<b>парацетамол (ацетаминофен)</b>
Юмеран	<b>диклофенак</b>
Юнидокс солютаб	<b>доксциклин</b>
Ютибид	<b>норфлоксацин</b>
Язитин	<b>ранитидин</b>



## Описания международных и торговых наименований лекарственных средств

В данной части Раздела III в алфавитном порядке приведены описания лекарственных средств, упоминаемых в разделах I и II. Структура описания разработана издательством “Литтерра”, общая редактura осуществлена д.м.н. профессором В.В. Яснецовым.


### Международные непатентованные наименования лекарственных средств

Описания международных наименований лекарственных средств по заказу издательства подготовлены редакторами Издательства “Литтерра”. Источником для части описаний являются копии типовых клинико-фармакологических статей (источник — Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России).

#### Месалазин (Mesalazine)

Препараты 5-АСК

### Торговые наименования лекарственных средств

Описания торговых наименований лекарственных средств предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком  (оригинальные материалы производителей ЛС).

#### Мезим форте (Mezym forte) Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

Панкреатин (Pancreatin)

Ферментные ЛС

### Комбинированные лекарственные средства

В описания комбинированных лекарственных средств включены сведения об их составе и основных показаниях.

#### Амоксициллин/ клавуланат (Amoxicillin/ clavulanate)

Антибактериальные ЛС

## А

## Азлоциллин (Azlocillin)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

Пор. д/ин. 1, 2, 4 г

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Пенициллины.

### Антимикробная активность

**Наибольшую природную активность** проявляет в отношении стрептококков, пневмококков, пенициллинчувствительных стафилококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

**Умеренно активен** в отношении *E. faecalis*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

**Слабо активен** в отношении *Acinetobacter* spp., *B. cereus*, *S. maltophilia*.

**Не действует** на пенициллинрезистентные стафилококки.

**Не стабилен** к бета-лактамазам. В настоящее время многие госпитальные штаммы *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *Bacteroides* spp. устойчивы к ЛС.

### Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 2 г максимальные концентрации в крови составляют около 350 мг/л, связь с белками плазмы 50—60%,  $T_{1/2}$  около 1 ч. С мочой **выводит-**

**ся** 50—70% ЛС, преимущественно в неизменном виде. При почечной недостаточности наблюдается существенное замедление экскреции ЛС.

### Показания

В настоящее время применение азлоциллина ограничено в связи с высоким уровнем устойчивости микроорганизмов к ЛС. Единственным показанием является инфекция, вызванная чувствительными к азлоциллину штаммами *P. aeruginosa*. По уровню активности азлоциллин является наиболее активным антипсевдомонадным ЛС среди пенициллинов. В этом случае азлоциллин должен применяться только в комбинации с другими антипсевдомонадными средствами — аминокозидами или фторхинолонами.

### Способ применения и дозы

Применяется в виде в/в инфузии в дозе 4—5 г 4 р/сут.

У детей 1—14 лет — 75 мг/кг 3 р/сут. У недоношенных новорожденных — 50 мг/кг 2 р/сут; у доношенных новорожденных — 100 мг/кг 2 р/сут; у новорожденных старше 7 дней и детей до 1 года — 100 мг/кг 3 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью назначать пациентам:**

- в I триместре беременности;

- при кормлении грудью;
- одновременно с ЛС, оказывающими гепатотоксическое действие, и антикоагулянтами.

## Побочные эффекты

### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

### Отсроченные аллергические реакции:

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

### Электролитные нарушения:

- гипокалиемия;
- гипернатриемия.

### Гематологические реакции:

- кровоточивость.

### Местные реакции:

- боль при в/в введении;
- флебиты.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

### Со стороны печени:

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

### Со стороны системы кровотока:

- тромбоцитопения (редко);
- нейтропения.

## Передозировка

**Симптомы:** судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

## Взаимодействие

Возможно сочетание с аминогликозидами (вводят с интервалом 1 ч) при urgentных состояниях (особенно у пациентов с иммунодепрессией).

Не совместим в растворе с аминогликозидами.

## Синонимы

Азлоциллина натриевая соль (Россия)

# Алгелдрат/ магния гидроксид (Algeldrate/ magnesium hydroxide)

Антациды

## Формы выпуска

Табл. жев.

Сусп. для приема внутрь (пакетики) 15 мл

Сусп. для приема внутрь (флак.) 170, 200 и 250 мл

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Невсасывающийся антацид. Комбинированный препарат.

## Механизм действия

Оказывает антацидное действие, нейтрализуя соляную кислоту в желудке (углекислого газа при этом не образуется) и снижает протеолитическую активность желудочного сока. Также см. "Магния гидроксид".

## Основные эффекты

- Оказывает также адсорбирующее и обволакивающее действие.
- Магния гидроксид взаимодействует с соляной кислотой желудочного сока с

образованием магния хлорида, последний действует в кишечнике как солевое слабительное. Однако слабительный эффект указанных соединений магния нивелируется констипационным действием гидроксида алюминия.

- Алюминия гидроксид (или хлорид) связывает фосфаты в кишечнике с образованием нерастворимого и невсасываемого алюминия фосфата, который выводится с фекалиями (возможна гипофосфатемия).
- Препарат действует быстро, время нахождения в желудке — около 1 ч. Не вызывает алкалоз.
- Также см. "Магния гидроксид".

### Фармакокинетика

**Абсорбция:** магния гидроксид — 10%, алгелдрат — низкая; 15—30% образующихся солей магния и алюминия (хлориды) всасываются и выводятся почками; оставшаяся часть — с калом.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка в фазе обострения.
- Острый гастродуоденит.
- Симптоматические язвы различного генеза, эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.
- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
- Острый панкреатит, обострение хронического панкреатита.
- Дискомфорт, гастралгия, изжога после избыточного употребления алкоголя, никотина, кофе, сладостей, приема ЛС, погрешностей в диете.

### Другие показания

- гиперфосфатемия.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Препарат принимают через 1—2 ч после еды и при необходимости на ночь. Режим дозирования индивидуальный, средняя доза для взрослых — по 1—2 таблетки (5—10 мл суспензии, геля), при язвенной болезни желудка — за 30 мин до приема пищи; максимальная разовая доза — 3—4 таблетки. Поддерживающая терапия — по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2—3 мес. Для профилактики — по 1—2 таблетки перед раздражающим воздействием на слизистую ЖКТ. Для повышения эффективности таблетки следует разжевать или держать во рту до полного растворения. Суспензию (гель) перед приемом гомогенизировать.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Выраженные нарушения функции почек.
- Болезнь Альцгеймера.
- Гипофосфатемия.
- Гипермагниемия.
- Беременность.
- Грудной возраст (до 1 мес).

### Предостережения, контроль за терапией

**Следует с осторожностью назначать препарат:**

- детям до 12 лет;
- в период лактации.

При длительном назначении следует обеспечить достаточное поступление с пищей фосфора.

Для адекватного подбора разовой дозы целесообразно проведение острой фармакологической пробы (после введения суспензии через желудочный зонд с последующим промыванием зонда 10 мл воды проводят оценку pH желудочного сока через 1 ч, если он ниже 3,5 — необходимо увеличение дозы).

**Побочные эффекты****Со стороны ЖКТ:**

- тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений;
- запор;
- снижение аппетита;
- желудочная колика.

**Со стороны ЦНС:**

- при длительном применении препарата, в т.ч. у больных с нарушениями функции почек, возможно снижение сухожильных рефлексов, мышечная слабость, утомляемость;
- энцефалопатия.

**Другие эффекты:**

- при длительном применении препарата, в т.ч. у больных с нарушениями функции почек, возможно повышение концентрации магния и/или алюминия в плазме крови, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, аритмии, развитие дефицита фосфора в организме, остеомаляция, остеопороз, нефрокальциноз, усугубление ХПН;
- у больных с сопутствующей дисфункцией почек — жажда, снижение АД, гипорефлексия.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Бета-адреноблокаторы	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)

Группы и ЛС	Результат
М-холиноблокаторы	Замедляя опорожнение желудка, усиливают и удлиняют действие
Непрямые антикоагулянты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Салицилаты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Тетрациклины	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Фосфорсодержащие препараты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Аминазин	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Дифлунизал	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Изониазид	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Индометацин	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Фенитоин	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (перечисленные ЛС следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)

**Синонимы**

Алюмаг (Польша), Алмагель (Болгария), Гастрацид (Франция), Маалокс (Франция)

## Алюминиево-магниевые ЛС с альгиновой кислотой

Антациды

**Формы выпуска**

Табл.

Пор. сусп. перорал.

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Комбинированный препарат. Содержит алюминия гидроксид.

**Механизм действия**

Уменьшает кислотность желудочного содержимого, нейтрализуя соляную кислоту в желудке.

**Основные эффекты**

- Оказывает также обволакивающее и адсорбирующее действие.
- Предохраняет слизистую оболочку желудка от повреждающего воздействия физических и химических факторов, нормализует двигательную активность ЖКТ.
- См. также "Алгелдрат/магния гидроксид".

**Показания****Симптоматическое лечение:**

- при остром гастрите;
- при хроническом гастрите с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка в фазе обострения;

- при остром дуодените;
- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- при рефлюкс-эзофагите, грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь.** Таблетки необходимо тщательно разжевывать. Содержимое пакетика следует высыпать в стакан, добавить воды и перемешать до образования суспензии. Назначают по 2 табл. или по 1 пакету 3 раза/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Гипофосфатемия.
- Гипермагниемия.
- Выраженные нарушения функции почек.
- Болезнь Альцгеймера.
- Беременность.

**Предостережения, контроль за терапией**

**Следует с осторожностью назначать препарат:**

- пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе в связи с риском развития энцефалопатии (из-за наличия в препарате алюминия гидроксида).

При назначении пациентам, страдающим сахарным диабетом, необходимо учитывать, что 1 табл. содержит 88 мг, а 1 пакетик — 1,76 г глюкозы.

Интервал между приемами топалкана и любого другого ЛС должен составлять не менее 2 ч.

**Побочные эффекты****Со стороны ЖКТ:**

- тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений.
- запор.

**Другие эффекты:**

- уменьшение содержания фосфора в организме (при длительном приеме высоких доз у предрасположенных пациентов).
- См. также "Алгелдрат/магния гидроксид".

**Синонимы**

Топалкан (Франция)

## Алюминия фосфат (Aluminium phosphate)

Антациды

**Формы выпуска**

Гель для приема внутрь 16 г

Гель для приема внутрь 55%, 16 г

Сусп. для приема внутрь 250 г

**Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе**

Невсасывающийся антацид.

**Механизм действия**

Нейтрализует соляную кислоту желудочного сока (углекислого газа при этом не образуется) и уменьшает его протеолитическую активность.

**Основные эффекты**

- Наряду с антацидным оказывает также адсорбирующее и обволакивающее действие. Адсорбируясь на слизистой оболочке желудка в виде гидрофильных коллоидных мицелл, алюминия фосфат создает защитный мукоидный слой, предохраняющий слизистую оболочку от воздействия соляной кислоты, пепсина, эндогенных и экзогенных токсических веществ. Благодаря адсорбирующим свойствам способствует удалению из ЖКТ бактерий, вирусов, газов и токсинов.

- Антацидный эффект не сопровождается выраженным ощелачиванием желудочного содержимого и вторичной гиперсекрецией соляной кислоты. Не вызывает алкалоз.

**Фармакокинетика**

Практически не всасывается из ЖКТ.

**Показания**

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка в фазе обострения, острый гастрит, острый дуоденит.
- Симптоматические язвы различного генеза, эрозия слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.
- Рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
- Энтероколит, сигмоидит, проктит, дивертикулит, диарея после гастроэктомии.
- Диспептические явления (в т.ч. невротического генеза, после погрешностей в диете, приема ЛС, химиотерапии).
- Острый панкреатит, хронический панкреатит в фазе обострения.
- Отравления и интоксикации (в т.ч. пищевые).
- С целью профилактики для уменьшения абсорбции радиоактивных элементов.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь.** Схема приема и дозы зависят от характера заболевания. Обычно разовая доза — 1—2 пакетика геля (в 1 пакетике — 8,8 г алюминия фосфата); 2—3 раза в сутки. При язвенной болезни принимают через 1—2 ч после еды и немедленно — при возникновении болей; при гастроэзофагеальном рефлюксе и диафраг-

мальной грыже — сразу после еды и на ночь; при гастрите, диспепсии — перед едой; при энтероколите — перед завтраком и на ночь; при ожоге каустическими средствами или желудочно-кишечной геморрагии — 3—5 пакетиков в один прием; при пищевых отравлениях — 3—5 пакетиков однократно.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипофосфатемия.
- Болезнь Альцгеймера.
- Выраженные нарушения функции почек.
- Беременность.

### Предостережения, контроль за терапией

#### С осторожностью следует применять:

- в высоких дозах у пациентов пожилого возраста;
- у больных с нарушениями функции почек (из-за возможного риска кумуляции алюминия фосфата, приводящей к запорам и другим побочным эффектам);
- у детей в возрасте до 12 лет;
- в период кормления грудью.

Во время приема следует учитывать, что у пациентов с сопутствующей дисфункцией почек возможны жажда, понижение АД, снижение рефлексов.

Алюминия фосфат следует принимать не ранее чем через 1—2 ч после приема фуросемида, тетрациклина, дигоксина, изониазида, индометацина и ранитидина.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- запор (особенно у пожилых и лежащих больных);
- тошнота;
- рвота;
- изменение вкусовых ощущений.

#### Со стороны обмена веществ:

- при длительном применении в высоких дозах — гипофосфатемия, гипокальциемия, гиперкальциурия.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- остеопороз и остеомалация (при длительном применении в высоких дозах).

#### Другие эффекты (при длительном применении в высоких дозах):

- повышение содержания алюминия в крови;
- энцефалопатия;
- нефрокальциноз;
- почечная недостаточность.

### Синонимы

Альфогель (Югославия), Гефал (Беларусь), Фосфалюгель (Франция)

## Амантадин (Amantadine)

ЛС для лечения и профилактики вирусных гепатитов

### Формы выпуска

Р-р д/инф. 200 мг; 200 мг/500 мл

Табл. 200 мг

Табл., п.о., 100 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Производное амантана. Противовирусное и противопаркинсоническое средство, трициклический симметричный адамантанамин. Белый кристаллический порошок горького вкуса, растворимый в воде и спирте.

### Механизм действия

Ингибирует М2-белок (функционирующий в качестве ионного канала) вируса



гриппа А, нарушает процесс "раздевания" вируса и препятствует высвобождению в клетке вирусного генома; в результате подавляется репликация вируса. Отмечена различная степень активности *in vitro* в отношении других вирусов. В мозге блокирует глутаматные NMDA-рецепторы (в т.ч. в черной субстанции), тем самым снижая чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения дофамина. Уменьшает поступление ионов кальция в нейроны, что снижает возможность их деструкции. Повышает высвобождение катехоламинов и угнетает их обратный захват.

### Основные эффекты

- Первоначально был предложен как противогриппозное средство. В настоящее время препарат используют в основном для профилактики гриппа А, поскольку при лечении он эффективен в малой степени.
- Оказывает противопаркинсоническое действие, при этом он более эффективно уменьшает ригидность и брадикинезию, чем тремор. Обладает некоторой м-холчноблокирующей активностью. Замедляет прогрессирование заболевания.

### Фармакокинетика

После перорального приема хорошо всасывается из ЖКТ.  $C_{\max}$  достигается через 5 ч,  $T_{1/2}$  амантадина сульфата — 12—13 ч, амантадина гидрохлорида — 30 ч. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. Практически не метаболизируется. Выводится в основном почками (~90%) в неизменном виде.

### Показания

- Грипп А (профилактика, в т.ч. в сочетании с вакцинацией, и иногда лечение).

### Другие показания:

- болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма;
- невралгия при *Herpes zoster*.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** (после еды) для профилактики и лечения гриппа А применяют по 200 мг/сут в течение 10 дней. Детям — по 4,4—8,8 мг/кг/сут, но не более 150 мг/сут. При синдроме паркинсонизма и болезни Паркинсона — начальная доза составляет 100 мг/сут с интервалом в 6 ч (последнюю дозу после ужина) в течение 3 дней, с 4 по 7 день — 200 мг/сут, в течение 2 нед — 300 мг/сут, с 3-й нед в зависимости от состояния больного — 300—400 мг/сут. Максимальная доза — 600 мг/сут в 2—3 приема.

**В/в** вводят по 200 мг 1—3 раза в сутки в течение 3 ч, скорость инфузии — 55 капель/мин. Продолжительность инфузионной терапии — 5—7 дней. При невралгиях, связанных с *Herpes zoster*, — по 1—2 инфузии в сутки в течение 14—17 дней.

При нарушении функции почек дозу уменьшают и увеличивают интервалы между приемами. Схема применения следующая: при скорости клубочковой фильтрации 80—60 мл/мин — 100 мг каждые 12 ч, 60—50 мл/мин — 200 и 100 мг попеременно каждый второй день, 30—20 мл/мин — 200 мг 2 раза в неделю, 20—10 мл/мин — 100 мг 3 раза в неделю, менее 10 мл/мин — 200 мг 1 раз в неделю и 100 мг каждую вторую неделю. У пожилых больных также применяют сниженные дозы.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная недостаточность.
- ХПН.
- Психозы (в анамнезе), состояние возбуждения, предделирий, делириозный психоз.

- Тиреотоксикоз.
- Эпилепсия.
- Закрyтоугольная глаукома.
- ДГПЖ.
- Артериальная гипотензия.
- Сердечная недостаточность II—III ст.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Одновременный прием триамтерена и гидрохлортиазида.

### **Предостережения, контроль за терапией**

- В период терапии пациентам с нарушениями кровообращения требуется постоянный врачебный контроль.
- Терапию нельзя прекращать внезапно, т.к. возможно резкое обострение заболевания.
- Сведения об эффективности при лечении экстрапирамидных расстройств на фоне терапии антипсихотическими средствами (лекарственный паркинсонизм) противоречивы.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Употребление этанола на фоне приема препарата противопоказано.

### **Следует с осторожностью назначать препарат:**

- при ортостатической гипотензии;
- при аллергическом дерматите;
- при беременности (II—III триместр);
- в пожилом возрасте;
- при алкоголизме;
- при психическом расстройстве (в т.ч. в анамнезе).

### **Побочные эффекты**

#### **Со стороны ЖКТ:**

- сухость во рту;
- тошнота;

- снижение аппетита;
- диспепсия;
- запор.

#### **Со стороны ЦНС:**

- двигательное или психическое возбуждение;
- судороги (редко);
- головная боль;
- головокружение;
- депрессия;
- раздражительность;
- бессонница (редко);
- нарушение координации;
- тремор;
- психические расстройства, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями.

#### **Со стороны ССС:**

- тахикардия;
- сердечная недостаточность;
- ортостатическая гипотензия;
- аритмии (редко).

#### **Со стороны мочевыделительной системы:**

- затруднение мочеиспускания;
- полиурия;
- никтурия.

#### **Со стороны кожных покровов:**

- дерматоз;
- редко — появление голубоватой окраски кожи верхних и нижних конечностей (чаще у женщин).

#### **Другие эффекты:**

- снижение остроты зрения (редко);
- нарушение аккомодации, фотофобия;
- периферические отеки.

### **Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
ЛС, стимулирующие ЦНС	Чрезмерная стимуляция ЦНС (раздражительность, нервозность, бессонница, аритмии и судороги)
Другие противопаркинсонические средства	Совместим, возможно усиление их действия

Группы и ЛС	Результат
Холиноблокаторы и другие ЛС с холинотропной активностью	Усиление их холиноблокирующего действия (спутанность сознания, галлюцинации, ночные кошмары, нарушение перистальтики кишечника и др.)
Этанол	Увеличение риска развития побочных эффектов (в т.ч. головокружения, спутанности сознания и ортостатической гипотензии)

### Синонимы

Глудантана таблетки 0,2 г (Россия), Мидантана таблетки, покрытые оболочкой, 0,1 г (Беларусь), Мидантана таблетки, покрытые оболочкой, 0,1 г (Россия), ПК-Мерц (Германия)

## Аминокапроновая кислота (Aminocaproic acid)

Средства, повышающие свертываемость крови

### Формы выпуска

*Гран. д/суп. для приема внутрь детск.*

*Гран. детск.*

*Р-р д/ин. 5 %*

*Р-р д/инф. 5 %*

*Салфетки лечебные 7,5x10,5 см*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Гемостатик, антифибринолитическое средство; белого цвета, растворимое в спирте, воде, кислотах; нерастворимое в метаноле и хлороформе; химически сходное с аминокислотой лизином.

### Механизм действия

Тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин за счет ингибиро-

вания активатора этого процесса, а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин.

### Основные эффекты

- Оказывает системный гемостатический эффект при кровотечениях, обусловленных повышенной фибринолитической активностью плазмы.
- Угнетает активирующее действие стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров.
- Обладает некоторой противоаллергической активностью, несколько улучшает антитоксическую функцию печени.
- При местном применении стимулирует регенерацию. Способствует организации тромба и предотвращает повторные кровотечения, связанные с его распадом.

### Фармакокинетика

При энтеральном введении быстро **всасывается**,  $C_{\max}$  в плазме крови определяется через 1,5—2 ч.  $T_{1/2} \approx 2—4$  ч. **Выводится** почками в основном в неизмененном виде. При в/в введении элиминация идет быстрее (за 12 ч — более 80%).

При местном применении полностью утилизируется (не оказывая местного раздражающего действия) в течение 23—28 сут, что позволяет имплантировать лечебные салфетки, содержащие аминокапроновую кислоту.

### Показания

- **При системном применении** — кровотечения (гиперфибринолиз), в т.ч. для остановки острых желудочно-кишечных кровотечений.
- **При местном применении** — диффузные кровотечения различной локализации и этиологии (в т.ч. обусловленные активацией фибринолиза), в т.ч.

при операциях на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, грыжесечениях.

#### Другие показания:

- состояния с повышенной фибринолитической активностью крови в кардио- (в т.ч. при использовании аппарата искусственного кровообращения) и сосудистой (портокавальное шунтирование) хирургии, при оперативных вмешательствах по поводу неопластических процессов в легких, желудке, предстательной железе, щитовидной железе, шейке матки, при массивных гемотрансфузиях;
- диффузные кровотечения различной локализации и этиологии (в т.ч. обусловленные активацией фибринолиза) при операциях на кровеносных сосудах, ампутациях конечностей, нейрохирургических операциях, хирургических вмешательствах у больных с гиперфибринолизом.

#### Способ применения и дозы

**В/в.** При остром кровотечении (в т.ч. желудочно-кишечном) вводят 4—5 г, растворенных в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, в течение 1 ч, затем при необходимости по 1 г (в 50 мл) каждый час в течение 8 ч или до полной остановки кровотечения. При продолжающемся кровотечении инфузии повторяют каждые 4 ч.

**Внутрь** по 5 г, затем по 1 г каждый час (в течение не более 8 ч) до полной остановки кровотечения (в т.ч. острого желудочно-кишечного).

Детям вводят из расчета 100 мг/кг — в первый час, затем по 33 мг/кг/ч; максимальная суточная доза — 18 г/м<sup>2</sup>.

Суточная доза для взрослых составляет — 5—20 г (не более 24 ч); для детей до 1 года — 3 г; 2—6 лет — 3—6 г; 7—10 лет — 6—9 г. При острых кровопотерях: детям до 1 года — 6 г, 2—4 года — 6—9 г, 5—8

лет — 9—12 г, 9—10 лет — 18 г. Длительность лечения — 3—14 дней.

**Местно**, в зависимости от характера и величины раневой поверхности, применяют в виде салфеток или сделанных из них тампонов, которые накладывают (с соблюдением правил асептики) на всю площадь кровоточащей поверхности в 1—2 слоя. При необходимости (в случае возможного продолжения кровотечения) оставляют в ране до полного рассасывания.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гиперкоагуляция (тромбообразование, тромбоэмболия).
- Склонность к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям.
- Нарушения мозгового кровообращения.
- ДВС-синдром.
- Макрогематурия.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Детский возраст (при местном применении).

#### Предостережения, контроль за терапией

При в/в введении лечение проводят под контролем коагулограммы.

##### С осторожностью следует назначать:

- при заболеваниях сердца;
- при гематурии;
- при печеночной и/или почечной недостаточности.

#### Побочные эффекты

Наблюдаются в основном при в/в введении. ЛС более безопасно при пероральном или местном применении.

##### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- диарея.

##### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;

- шум в ушах;
- судороги.

#### Со стороны ССС:

- ортостатическая гипотензия;
- субэндокардиальное кровоизлияние;
- снижение АД;
- аритмия.

#### Другие эффекты:

- катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей;
- заложенность носа;
- кожная сыпь;
- рабдомиолиз;
- миоглобинурия;
- ОПН;
- аллергические реакции при местном применении.

#### Взаимодействие

Местно можно применять совместно с фибринными пленками, тромбином и другими гемостатиками.

Группы и ЛС	Результат
Антиагреганты	Снижение эффекта
Антикоагулянты прямого или непрямого действия	Снижение эффекта

#### Синонимы

Аминокапроновая кислота (Россия),  
Аминокапроновая кислота (Казахстан),  
Поликапран (Беларусь)

## Аминометилбензойная кислота (Aminomethylbenzoic acid)

Средства, повышающие свертываемость крови

#### Формы выпуска

Р-р  $\partial$ /ин. 1%

Р-р  $\partial$ /ин. 50 мг/5 мл

Табл. 250 мг

#### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Гемостатик, антифибринолитическое средство; аналог аминокaproновой кислоты (см.); белого цвета, без запаха, трудно растворимое в воде.

#### Механизм действия

Ингибирует активаторы плазминогена (профибринолизина) и угнетает плазмин фибринолизин, в результате тормозит фибринолиз.

#### Основные эффекты

- Способствует стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, опосредованно индуцирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов.
- При местном применении останавливает капиллярные и паренхиматозные кровотечения (в т.ч. кровотечения, связанные с местным или общим фибринолизом). Пористая и довольно плотная структура губки позволяет плотно прижать ее к раневой поверхности. Губка, оставленная в ране, полностью рассасывается.
- Применение губки при кровотечениях из крупных сосудов неэффективно.
- См. также "Аминокапроновая кислота", по сравнению с ней более активна.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 7,5 мг/кг обнаруживается в крови через 15 мин, а  $C_{\max}$  достигается через 3 ч. При в/м введении  $C_{\max}$  в крови достигается через 30—60 мин. При в/в введении терапевтическая концентрация сохраняется до 3 ч. Выводится почками — 50—70% в неизменном виде.

#### Показания

- Кровотечения при хирургических вмешательствах и патологических со-

стояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови (при внутриполостных операциях, в т.ч. при операциях на поджелудочной железе).

- Кровотечения при остром панкреатите, метастазах в желудке, заболеваниях печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Для местной остановки — капиллярные и паренхиматозные кровотечения, кровотечения из костей, мышц и др. тканей, в полостях и на поверхности тела, в т.ч. при местном повышении фибринолитической активности крови и общем фибринолизе при различных хирургических операциях.

#### Другие показания:

- кровотечения при хирургических вмешательствах и патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови при внутриполостных, внутриторакальных, гинекологических и урологических операциях, в т.ч. на предстательной железе, тонзилэктомии, после стоматологических вмешательств, операциях на легких, мозге, операциях с использованием искусственного кровообращения;
- в акушерско-гинекологической практике — маточное кровотечение, родовспоможение, замедленная инволюция матки, медицинский аборт, ручное отделение плаценты, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, эмболия амниотической жидкостью;
- носовое кровотечение, кровотечение при ожогах, шоке различного генеза, сепсисе, лейкозе;
- геморрагические состояния, вызванные лучевой болезнью; нарушение свертывания крови (гемофилия, болезнь Верльгофа, синдром Виллебранда—Юргенса), кровотечение в гипокоагуля-

ционной фазе ДВС-синдрома, геморрагический диатез (тромбоцитопения);

- передозировка антикоагулянтов или фибринолитических средств (стрептокиназа, урокиназа), трансфузионные осложнения и другие состояния, сопровождающиеся активацией фибринолиза.

#### Способ применения и дозы

**В/в** струйно вводят 5—10 мл 1% раствора или **в/м** 100 мг (при остром генерализованном фибринолитическом кровотечении). Для прекращения фибринолиза на фоне терапии стрептокиназой — **в/в** 50 мг; при развитии синдрома коагулопатии потребления — **в/в** 50—100 мг или **в/м** 100 мг, при необходимости возможно повторное введение (не ранее чем через 4 ч). При остром фибринолизе дополнительно вводят фибриноген, контролируя при этом фибринолитическую активность крови и содержание в ней фибриногена.

Максимальная разовая доза — 100 мг (10 мл 1% раствора).

**Внутрь** таблетки после приема пищи, не разжевывая, запивая жидкостью, по 100 мг 3—4 раза в сутки.

**Местно.** От 1/4 части губки до 3—4 губок и более (в зависимости от степени, характера и места кровотечения). Перед применением извлекают из флакона стерильным инструментом. После быстрого осушения кусочки губки придавливаются марлевым шариком к кровоточащей поверхности в течение 3—5 мин. При обильных кровотечениях губку придавливают к кровоточащей поверхности инструментом, имеющим плоские полированные поверхности, т.к. удаление марлевого шарика влечет за собой удаление и части губки. Губка может помещаться в марлевый тампон для рыхлой тампонады полости. Тампон извлекают через 24 ч. При необходимости, измельченной губкой покрывают всю раневую поверх-

ность, также допустимо распылять шприцом или распылителем.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Склонность к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям.
- Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома.
- ХПН.
- Макрогематурия.
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.
- Кровоизлияние в стекловидное тело.
- Тяжелые формы ИБС или ишемии мозга.

### Предостережения, контроль за терапией

- При в/в введении лечение проводят под контролем коагулограммы.
- С осторожностью при гематурии; необходимо обеспечить достаточное потребление жидкости и контроль за адекватностью диуреза.

### Побочные эффекты

Наблюдаются в основном при в/в введении.

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- диарея;
- рвота.

#### Со стороны ССС:

- повышение или снижение АД;
- тахикардия;
- редко — ортостатическая гипотензия.

#### Другие эффекты:

- головокружение;
- головная боль;
- почечная колика (при образовании сгустков крови в мочевыводящих путях);
- катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей;
- местные реакции: тромбофлебит в месте инъекции.

### Взаимодействие

Местно можно применять совместно с фибринными пленками, тромбином и другими гемостатиками. См. также "Аминокапроновая кислота".

Группы и ЛС	Результат
Гидролизаты	Совместим
Декстрозы раствор	Совместим
Противошоковые жидкости	Совместим

### Синонимы

Амбена раствор для инъекций 1% (Россия), Амбен (Россия), Гемостатическая губка с амбеном (Россия), Памба (Германия)

## Амоксициллин (Amoxicillin)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл

Пор. д/сусп. орал. 5 г

Пор. д/капель орал. детск. 100 мг/мл

Пор. д/сиропа 125 мг/5 мл

Капс. 250 мг; 500 мг

Табл. 125 мг; 250 мг; 500 мг; 1 г

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Пенициллины.

### Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, пенициллинчувствительные штаммы *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (кlostридии, пептострептококки).

**Умеренно активен** в отношении энтерококков, *H. pylori*, некоторых энтеробактерий — *E. coli*, *P. mirabilis*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.

**Не действует** на пенициллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides* spp.

Обладает более высокой активностью *in vitro* в отношении стрептококков и пневмококков по сравнению с ампициллином, но уступает последнему по действию на шигеллы.

**Не стабилен** к бета-лактамазам. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* устойчивы к амоксициллину, уровень устойчивости среди внебольничных штаммов этих микроорганизмов составляет 20—30%. Уровень устойчивости *H. influenzae* к амоксициллину в России составляет менее 10%.

### Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность таблетированной лекарственной формы составляет 70—80%, при применении растворимой лекарственной формы достигает 90%. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 500 мг составляют 16 мг/л. Пища не влияет на скорость и степень всасывания амоксициллина.  $T_{1/2}$  в крови — 1 ч. Умеренно связывается с белками плазмы — около 20%. Достигает терапевтических концентраций в тканях бронхолегочной системы, мокроте, полости среднего уха. **Выводится** с мочой преимущественно в неизменном виде (около 50%), не более 20% ЛС метаболизируется.

### Показания

- Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей в амбулаторной практике — ЛС выбора (пневмония, острый средний отит, обострение хро-

нического бронхита, тонзиллит (ангина), острый синусит.

- В схемах эрадикации *H. pylori*.
- Профилактика инфекционного эндокардита при стоматологических процедурах в группе риска.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** в суточной дозе 0,75—1,5 г.

**Дети** до 2 лет — 30—60 мг/кг/сут, от 2 до 10 лет — 125—250 мг 3 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при беременности;
- при почечной недостаточности;
- кровотечениях в анамнезе.

### Побочные эффекты

**Аллергические реакции немедленного типа:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

**Отсроченные аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны печени:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея (редко).



**Со стороны системы кроветворения (встречаются очень редко):**

- тромбоцитопения.

## Передозировка

**Симптомы:** тошнота, судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, промывание желудка, симптоматическая терапия.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина и синергизм действия
Диуретики	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Линкозамиды	Антагонизм действия
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
НПВС	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Тетрациклины	Антагонизм действия
Сульфаниламиды	Антагонизм действия
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности контрацептивов <sup>1</sup>
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) Увеличение риска развития кожной сыпи

<sup>1</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

Группы и ЛС	Результат
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания амоксициллина
Ванкомицин	Синергизм действия
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина
Метотрексат	Уменьшение клиренса, повышение токсичности метотрексата
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Рифампицин	Синергизм действия
Фенилбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Хлорамфеникол	Антагонизм действия
Циклосерин	Синергизм действия
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")

## Синонимы

Амоксициллин ВАТХЭМ (Россия), Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС (Германия), Амоксон (Бангладеш), Амосин (Россия), Оспамокс (Австрия), Раноксил (Индия), Упсамокс (Италия), Флемоксин Соллютаб (Индия), Хиконцил (Словения)

## Амоксициллин/ клавуланат (Amoxicillin/ clavulanate)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Табл. 375 мг; 625 мг

Пор. д/сусп. орал. 156 мг/5 мл; 312 мг/5 мл

Пор. д/ин. 600 мг; 1,2 г

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Пенициллины.

## Антимикробная активность

**Наибольшую природную активность** проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, оксациллин-чувствительные штаммы *S. aureus*, *Staphylococcus spp*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, анаэробов, включая *B. fragilis*.

**Умеренно активен** в отношении энтерококков, некоторых энтеробактерий — *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*

**Не действует** на оксациллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

## Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность таблетированной лекарственной формы составляет 70—80%, при применении растворимой лекарственной формы достигает 90%. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 500 мг составляют 16 мг/л. Пища не влияет на скорость и степень всасывания амоксициллина.  $T_{1/2}$  в крови — 1 ч. Умеренно связывается с белками плазмы. Достигает терапевтических концентраций в тканях бронхолегочной системы, мокроте, полости среднего уха. **Выводится** с мочой преимущественно в неизмененном виде, не более 20% ЛС метаболизирует.

Клавулановая кислота не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина.

## Показания

- Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, включая деструктивную, абсцедирующую; острый средний

отит, обострение хронического бронхита, острый и хронический синусит, стрептококковый тонзиллит (ангина).

- Инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, острый и хронический пиелонефрит, бессимптомная бактериурия).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничные гинекологические инфекции.
- Раны после укусов животных.
- Профилактика в хирургии.

## Способ применения и дозы

### В/в и внутрь.

Внутрь — 375—625 мг 3 р/сут.

В/в — 1,2 г 3 р/сут.

Профилактика в хирургии: 1,2 г в/в за 30—60 мин до операции.

Дети: внутрь и в/в 40—60 мг/кг/сут (расчет дозы по амоксициллину) в 3 приема/введения.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к пенициллинам.

## Предостережения, контроль за терапией

### С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- в период кормления грудью;
- при тяжелой печеночной недостаточности;
- при заболеваниях ЖКТ (в т.ч. указаниях в анамнезе на колит, связанный с применением пенициллинов);
- при хронической почечной недостаточности.

## Побочные эффекты

### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

## Отсроченные аллергические реакции:

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

## Со стороны ЖКТ:

- диарея;
- холестатический гепатит;
- тошнота;
- рвота.

## Местные реакции:

- боль при в/в введении

## Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

## Со стороны печени:

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

## Со стороны системы кроветворения:

- тромбоцитопения (редко).

## Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина; синергизм действия
Диуретики	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Линкозамиды	Антагонизм действия
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Необходимо контролировать показатели свертываемости крови

Группы и ЛС	Результат
НПВС	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Сульфаниламиды	Антагонизм действия
Тетрациклины	Антагонизм действия
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности контрацептивов <sup>2</sup>
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) Увеличение риска развития кожной сыпи
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания амоксициллина
Ванкомицин	Синергизм действия
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Рифампицин	Синергизм действия
Фенилбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Хлорамфеникол	Антагонизм действия
Циклосерин	Синергизм действия
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития рвотечений "прорыва")

## Синонимы

Амоклан Гексал (Австрия), Амоксиклав (Словения), Аугментин (Великобритания), Курам (Индонезия), Медоклав (Кипр), Ранклав (Индия)

<sup>2</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

# Ампициллин (Ampicillin)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Пор. д/ин. 250 мг; 500 мг; 1 и 2 г

Табл. 125 мг; 250 мг

Капс. 250 мг и 500 мг

Пор. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Пенициллины.

## Антимикробная активность

**Наибольшую природную активность** проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, пенициллинчувствительные штаммы *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

**Умеренно активен** в отношении энтерококков, некоторых энтеробактерий — *E. coli*, *P. mirabilis*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*

**Не действует** на пенициллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

**Не стабилен** к бета-лактамазам. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E. coli*, *P. mirabilis* устойчивы, уровень устойчивости среди внебольничных штаммов этих микроорганизмов составляет 20—30%. Уровень устойчивости *H. influenzae* к ампициллину в России составляет менее 10%.

## Фармакокинетика

Быстро **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность — 40 %. После в/м введе-

ния в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют около 9 мг/л, после приема внутрь в той же дозе — 5 мг/л. Пища снижает биодоступность.  $T_{1/2}$  в крови — 0,8 ч. Связывается с белками плазмы на 20%. **Выводится** преимущественно с мочой, после перорального приема большая часть ЛС выводится с фекалиями. При почечной недостаточности наблюдается замедление выведения ЛС.

## Показания

- Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, острый средний отит, обострение хронического бронхита).
- Менингит у детей, в том числе вызванный *H. influenzae* или *L. monocytogenes*.
- Инфекционный эндокардит нативного клапана (в сочетании с гентамицином).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Инфекции, вызванные *E. faecalis* (при тяжелых инфекциях в сочетании с гентамицином).
- Нетяжелые стрептококковые и пневмококковые инфекции любой локализации.

## Способ применения и дозы

**В/м и в/в** в дозе 4—12 г в сутки (с интервалом 4—6 ч).

**Внутрь:** только при кишечных инфекциях по 0,5—1 г 4 р/сут.

Суточная доза у детей от 2 до 10 лет — 50 мг/кг 4 р/сут.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

## Предостережения, контроль за терапией

Не следует назначать пациентам с инфекционным мононуклеозом или лимфо-

пролиферативными заболеваниями из-за высокого риска развития кожных реакций.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- с бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и другими аллергическими заболеваниями;
- с почечной недостаточностью;
- с кровотечениями в анамнезе;
- при беременности.

При курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кроветворения, печени и почек.

## Побочные эффекты

### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

### Отсроченные аллергические реакции:

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

### Кожные реакции:

- сыпь (особенно у пациентов с инфекционным мононуклеозом и лимфопролиферативными заболеваниями).

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- диарея (часто).

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

### Со стороны системы кроветворения (встречаются редко):

- Тромбоцитопения.

## Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина; синергизм действия
Диуретики	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Линкозамиды	Антагонизм действия
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
НПВС	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Сульфаниламиды	Антагонизм действия
Тетрациклины	Антагонизм действия
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности контрацептивов <sup>1</sup>
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции). Увеличение риска развития кожной сыпи
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания амоксициллина
Ванкомицин	Синергизм действия
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)

<sup>1</sup> Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

Группы и ЛС	Результат
Рифампицин	Синергизм действия
Фенилбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Хлорамфеникол	Антагонизм действия
Циклосерин	Синергизм действия
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")

## Синонимы

Ампирекс (Бангладеш), Ампициллин Ватхэм (Россия), Ампициллин-АКОС (Россия), Ампициллин-КМП (Украина), Ампициллина тригидрат-Дарница (Украина), Зетсил (Индия), Стандациллин (Австрия), Упсампи (Италия)

## Амфотерицин В (Amphotericin B)

Другие ЛС

## Формы выпуска

Пор. лиоф. д/ин. 50 мг; 0,1 г

Сусп. орал. 0,1 г/мл

Табл. 0,1 г

Мазь 30 000 ЕД

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Противогрибковые ЛС. Полиены.

## Механизм действия

**Активен** в отношении большинства штаммов *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. brasiliensis*, *Candida* spp., *B. dermatitidis*, *Rhondotorula*, *C. neoformans*, *S. schenckii*, *M. mucedo*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora*, *Basidiobolus*,

*L. braziliensis*, *L. mexicana*, *Naegleria*, *A. fumigatus*.

**Не эффективен** в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие. Связывается со стеринами (эргостеринами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны, ее барьерные функции, происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба.

## Фармакокинетика

После однократного в/в введения в крови создается фунгистатическая концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После в/в введения 1—5 мг/сут максимальные концентрации в плазме — 0,5—2 мкг/мл. **Связывается** с белками плазмы — более 90%. Распределяется в легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках, мышцах и др. тканях. Концентрация в плевральном выпоте, перитонеальной, синовиальной жидкостях, водянистой влаге достигают примерно 2/3 от концентрации в плазме; в СМЖ обычно не определяется. Кажущийся **объем распределения** у взрослых — 4 л/кг, у детей — 0,4—8,3 л/кг, у новорожденных — 1,5—9,4 л/кг.

**Метаболизируется** в организме. В желчи и моче около 98% присутствует в виде метаболитов. **Выводится** медленно почками,  $T_{1/2}$  в крови у взрослых — 24 ч, у детей — 5,5—40,3 ч, у новорожденных — 18,8—62,5 ч. Общий клиренс — 1,8 л. Практически не подвергается гемодиализу. После отмены обнаруживается в организме еще в течение длительного времени.

При ингаляционном применении содержание в легочной ткани достигает фунгицидных концентраций для боль-

шинства патогенных грибов, достигает фунгистатической концентрации в моче.

### Показания

- Диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит.
- Менингит, вызываемый другими грибами.
- Инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидомикоза, кишечное кандидозительство, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз.
- Фикомикоз, хромомикоз, плесневый микоз.
- Диссеминированный споротрихоз, гистоплазмоз, хроническая мицетомма.
- Инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), эндокардит, эндофтальмит, грибковый сепсис, грибковые инфекции мочевых путей.
- Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек.

### Способ применения и дозы

**В/в капельно** в течение 2—4 ч, рекомендуемая концентрация активного вещества — 0,1 мг/мл.

Пробная доза — 1 мг (основание) разводят в 20—50 мл 5% раствора глюкозы и вводят в/в в течение не менее 20—30 мин под контролем АД, пульса, температуры тела (через каждые 30 мин 2—4 ч).

Подбор терапевтических доз осуществляется индивидуально, в зависимости от вида и тяжести инфекции. При ежедневном назначении суточная доза составляет 0,5—1 мг/кг (в одно введение), в зависимости от вида и локализации инфекции. При использовании ЛС через день доза не должна превышать

1,5 мг/кг (во избежание развития сердечно-легочной недостаточности).

В случае прерывания терапии более чем на 7 дней возобновлять ее следует с самой низкой дозы, постепенно увеличивая до достижения необходимых доз.

Через 8—12 ч после инстилляций вводят 20 мл 5% раствора N-ацетилцистеина и в течение ночи проводят непрерывное медленное отсасывание.

Для **промывания мочевого пузыря** 5 мг растворяют в 1000 мл стерильной воды и промывают с помощью трехканального катетера в течение 5—10 дней.

Для **ингаляций** — раствор готовят непосредственно перед употреблением из расчета 50 000 ЕД в 10 мл стерильной воды для инъекций.

**Внутрь** таблетки принимают после еды.

**Наружно** наносят на область поражения.

Курсовая доза при споротрихозе составляет 2,5 г, продолжительность терапии — 9 мес; при аспергиллезе — 3,6 г, продолжительность лечения — 11 мес; риноцеребральном фикомикозе курсовая доза — 3—4 г.

Курс лечения при проведении ингаляционных процедур — 10—14 дней, повторный курс — через 7—10 дней.

Внутрь амфотерицин В принимают при локализованных формах кандидоза 10—14 дней, при распространенных формах и глубоких микозах — до 3—4 нед. При необходимости и отсутствии побочных эффектов курс лечения может быть повторен после 5—7-дневного перерыва.

Длительность лечения при интертригинозном кандидозе составляет 1—3 нед, при кандидозе участков опрелостей у детей — 1—2 нед, при поражении межпальцевых промежутков и паронихии — 2—4 нед, при чувствительных к терапии онихомикозах — несколько месяцев.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Хроническая почечная недостаточность.

## Предостережения, контроль за терапией

### Во время лечения следует:

- учитывать, что при длительном применении амфотерицина В повышается вероятность возникновения токсических эффектов;
- проводить контрольное взвешивание пациентов, общий анализ крови, мочи, контроль уровня  $K^+$  в крови, определение функционального состояния почек, печени, ЭКГ;
- вводить ЛС пациентам, находящимся на гемодиализе, только после завершения процедуры диализа;
- при появлении анемии введение ЛС прекратить;
- при местном использовании избегать наложения окклюзионных повязок, поскольку они создают благоприятные условия для размножения дрожжеподобных грибов и выделения ими раздражающих эндотоксинов;
- при отсутствии через 1—2 нед терапевтического эффекта при использовании мази обсудить диагноз и дальнейшую тактику лечения.

Все процедуры с раствором проводить со строгим соблюдением правил асептики, поскольку само ЛС и все растворы, предназначенные для его разведения, не содержат консервантов или бактериостатических агентов.

При использовании систем для в/в введения, установленных ранее для других целей, необходимо систему промыть 5% раствором глюкозы для инъекций.

### С осторожностью назначать пациентам:

- при гломерулонефрите;
- амилоидозе;

- гепатитах и циррозе печени;
- анемии, агранулоцитозе;
- сахарном диабете;
- беременности;
- кормлении грудью.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- анорексия;
- диспепсия (тошнота, рвота, диарея, гастралгия);
- повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.

### Аллергические реакции:

- кожная сыпь; зуд;
- одышка;
- бронхоспазм;
- лихорадка;
- отек Квинке;
- анафилаксия.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- полинейропатия;
- эпилептические припадки.

### Со стороны ССС:

- повышение или понижение АД;
- аритмия;
- изменения на ЭКГ.

### Со стороны органов чувств:

- расстройства слуха и зрения (нечеткость зрения, диплопия).

### Со стороны мочевыделительной системы:

- нефротоксичность (гиперкреатининемия, азотемия, ацидоз).

### Со стороны дыхательной системы (при ингаляционном применении):

- чувство "першения" в горле;
- кашель;
- ринит.

### Со стороны системы кроветворения:

- лейкопения;
- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопения.

### Местные реакции:

- тромбоз флебита в месте инъекции;
- при использовании мази — ощущение



жжения, покалывания, покраснение кожи, аллергический контактный дерматит, иногда — сухость кожных покровов.

#### Другие реакции:

- снижение массы тела;
- миалгия;
- артралгия;
- ипокалиемия;
- гипомagnesия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты	Повышение эффекта и токсичности антикоагулянтов (удлинение $T_{1/2}$ )
Бактериостатические добавки (в т.ч. бензиловый спирт)	Появление преципитации ЛС
Глюкокортикостероиды	Увеличение риска развития ипокалиемии
Ингибиторы карбоангидразы	Увеличение риска развития ипокалиемии
Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. циметидин, ненаркотические анальгетики, антидепрессанты)	Замедление скорости метаболизма, повышение концентрации в сыворотке крови (повышение токсичности) амфотерицина В
Индукторы микросомального окисления в печени (в т.ч. фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин)	Ускорение метаболизма в печени и снижение эффекта амфотерицина В
Курареподобные миорелаксанты	Усиление токсического эффекта курареподобных миорелаксантов
Нефротоксичные антибиотики	Повышение риска нефротоксичности
Нитрофураны	Синергизм действия
Противоопухолевые ЛС, лучевая терапия и средства, угнетающие костномозговое кроветворение	Повышение риска возникновения анемии и других гематологических нарушений
Противоопухолевые ЛС, лучевая терапия и средства, угнетающие костномозговое кроветворение	Повышение риска возникновения анемии и других гематологических нарушений
Сердечные гликозиды	Усиление токсического эффекта сердечных гликозидов (особенно на фоне дефицита $K^+$ в организме)

Группы и ЛС	Результат
АКТГ	Увеличение риска развития ипокалиемии
Гепарин	Фармацевтически несовместим в растворе
Препарат сульфонилмочевины	Повышение эффекта и токсичности препарата сульфонилмочевины (удлинение $T_{1/2}$ )
Теofilлин	Повышение эффекта и токсичности теofilлина (удлинение $T_{1/2}$ )
Физиологический раствор и другие растворы, содержащие электролиты	Фармацевтически несовместим в растворе
Флуцитозон	Повышение эффекта и токсичности флуцитозона (удлинение $T_{1/2}$ )
Этинилэстрадиол	Снижение эффекта этинилэстрадиола и повышение риска развития кровотечения "прорыва"

### Синонимы

Фунгизон (Франция), Фунгилин (Франция)

## Атропин (Atropine)

Желчегонные ЛС

### Формы выпуска

*P-p д/ин.* 0,05 %; 0,1 %; 1 %

*P-p стер.* 0,1 %

*Табл.* 0,5 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

М-холиноблокатор; алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых, тропиновый эфир D, L-троповой кислоты — третичный амин.

### Механизм действия

Блокируя М-холинорецепторы (в одинаковой степени связывается с  $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$ -подтипами мускариновых рецепторов),

препятствует взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Взаимодействует как с центральными, так и с периферическими М-холинорецепторами.

### Основные эффекты

- Уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, слезных и потовых желез, тонус гладких мышц внутренних органов, в т.ч. ЖКТ, поджелудочной железы, желчных протоков, желчного пузыря, мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, но одновременно повышает тонус сфинктеров. Снижает моторику ЖКТ.
- После в/в введения максимальный эффект проявляется через 2—4 мин, после перорального приема (в виде капли) — через 30 мин.
- Вызывает тахикардию, улучшает АВ-проводимость.
- Расширяет зрачок, затрудняет отток внутриглазной жидкости, повышает ВГД, вызывает паралич аккомодации.
- В терапевтических дозах оказывает некоторое стимулирующее влияние на ЦНС, а в токсических дозах вызывает возбуждение, агитацию, галлюцинации, коматозное состояние.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо **всасывается** из ЖКТ. **Метаболизируется** в печени путем ферментативного гидролиза. **Связывается** с белками плазмы на 18%. Проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко. В значимых концентрациях обнаруживается в ЦНС через 0,5—1 ч.  $T_{1/2} \approx 2$  ч. **Выведение** в основном почками — 50% в неизмененном виде, оставшаяся часть — в виде продуктов гидролиза и конъюгации.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Пилороспазм, холелитиаз, холецистит.
- Острый панкреатит.
- Гиперсаливация (паркинсонизм, отравление солями тяжелых металлов, при стоматологических вмешательствах).
- Синдром раздраженной толстой кишки.
- Кишечная колика, печеночная колика.
- Премедикация перед хирургическими операциями.
- Рентгенологическое исследование ЖКТ (при необходимости уменьшения тонуса желудка и кишечника).

### Другие показания:

- почечная колика;
- бронхиальная астма, бронхит с гиперпродукцией слизи, бронхоспазм, ларингоспазм (профилактика);
- АВ-блокада, брадикардия;
- отравление М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами (обратимого и необратимого действия), в т.ч. фосфорорганическими соединениями.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** назначают по 0,25—1 мг 1—3 раза в сутки (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки дозу подбирают индивидуально — до появления легкой сухости во рту). Детям в зависимости от возраста — по 0,05—0,5 мг 1—2 раза в сутки. Высшая разовая доза для взрослых — 0,001 г, суточная — 0,003 г.

**П/к, в/м или в/в:** по 0,25—1 мг 1—2 раза в сутки. Для устранения брадикардии взрослым — 0,5—1 мг в/в, при необходимости через 5 мин введение повторяют; детям — 0,01 мг/кг.

При отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами вводят в/в 2—4 мл 0,1% раствора, предпочтительно в комбинации с реактиваторами холинэстеразы.

Для премедикации взрослым назначают 0,4—0,6 мг в/м за 45—60 мин до анестезии; детям — 0,01 мг/кг.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Глаукома.
- Обструктивные заболевания кишечника и мочевыводящих путей.
- Паралитический илеус.
- Токсический мегаколон.
- Язвенный колит.
- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

## Предостережения, контроль за терапией

- Между приемами атропина и антацидных препаратов, содержащих алюминий или карбонат кальция, интервал должен составлять не менее 1 ч.
- Атропин не следует резко отменять, т.к. возможно появление симптомов, сходных с синдромом отмены.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Следует с осторожностью назначать препарат:**

- при заболеваниях ССС, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательно: мерцательная аритмия, тахикардия, ХСН, ИБС, митральный стеноз, АГ, острое кровотечение;
- при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии);
- при повышенной температуре тела (может еще повышаться вследствие подавления активности потовых желез);
- при рефлюкс-эзофагите (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального реф-

люкса через сфинктер с нарушенной функцией);

- при ахалазии пищевода и стенозе привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке содержимого желудка);
- при гипотонии кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости);
- при сухости во рту (может вызвать дальнейшее усиление ксеростомии);
- при печеночной (снижение метаболизма) и/или почечной недостаточности (риск развития побочных эффектов вследствие снижения выведения);
- при хронических заболеваниях легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах);
- при миастении (состояние может ухудшаться из-за блокирования действия ацетилхолина);
- при гипертрофии предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей, задержке мочеиспускания или предрасположенности к ней;
- при повреждении мозга у детей, детском церебральном параличе, болезни Дауна (реакция на антихолинергические средства усиливается).

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- ксеростомия;
- атония кишечника.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- утрата осязания.

### Другие эффекты:

- мидриаз, паралич аккомодации;
- тахикардия;
- атония мочевого пузыря.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антихолинэстеразные средства	Ослабление действия
Антациды, содержащие алюминий и кальций	Уменьшение абсорбции атропина из ЖКТ
Нитраты	Увеличение вероятности повышения ВГД
М-холиномиметики	Ослабление действия
Гуанетидин	Уменьшение гипосекреторного действия атропина
Дифенгидрамин или прометазин	Усиление действия атропина
Леводопа	Нарушение всасывания леводопы в кишечнике и снижение ее уровня в крови
Мексилетин	Уменьшение абсорбции мексилетина
Прокаинамид	Усиление антихолинергического действия

## Синонимы

Атромед (Индия), Атропина сульфат (Россия), Атропина сульфата раствор 0,1% (Россия), Атропина сульфата раствор 1% (Россия), Атропина сульфата раствор 1% (Украина), Атропина сульфата раствор для инъекций 0,05% (Россия), Атропина сульфата раствор для инъекций 0,1% (Россия), Атропина сульфата раствор для инъекций 0,1% (Украина), Атропина сульфата таблетки 0,0005 г (Россия)

## Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)

НПВС

## Формы выпуска

Табл. 0,325 г; 0,25 г; 0,5 г; 0,1 г

Табл., п.о., 0,325 г; 0,1 г; 0,3 г

Табл., покр. кишечнораств. об., 50 мг; 75 мг; 0,1 г

Табл. шипучие 0,25 г; 0,5 г

Табл. для детей 0,1 г

Табл. жевательные (для детей) 81 мг

Табл. жевательные 0,5 г

## Механизм действия

Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, связанное с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин (PGI<sub>2</sub>) и тромбоксан (TxA<sub>2</sub>). В одинаковой степени подавляют активность обеих изоформ ЦОГ.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь полностью абсорбируется из ЖКТ. Во время абсорбции подвергается системной элиминации в стенке кишечника и в печени (деацетилируется). Резорбированная часть быстро гидролизруется специальными эстеразами, поэтому T<sub>1/2</sub> — не более 15—20 мин.

В организме циркулирует (на 75—90% в связи с альбумином) и распределяется в тканях в виде аниона салициловой кислоты. C<sub>max</sub> — 2 ч (для лекарственных форм, обладающих буферными свойствами, — 35—40 мин).

Сывороточный уровень салицилатов весьма вариабелен. У новорожденных детей салицилаты могут вытеснять билирубин из связи с альбумином и способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Салицилаты легко **проникают** во многие ткани и жидкости организма, в т.ч. в СМЖ, перитонеальную и синовиальную жидкость. Проникновение в полость сустава ускоряется при наличии гиперемии и отека, замедляется — в пролиферативной фазе воспаления. В небольших количествах салицилаты обнаруживаются в мозговой ткани, следы — в желчи, поте, фекалиях. При возникновении ацидоза большая часть салицила-

та превращается в неионизированную кислоту, хорошо проникающую в ткани, в т.ч. в мозг. Быстро проходят через плаценту, в небольших количествах выводятся с грудным молоком.

**Метаболизируется** преимущественно в печени с образованием 4 метаболитов, обнаруживаемых во многих тканях и моче.

**Выводится** преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в неизменной форме (60%) и в виде метаболитов. Выведение неизмененного салицилата зависит от pH мочи (при подщелачивании мочи возрастает ионизирование салицилатов, ухудшается их реабсорбция и значительно увеличивается выведение). Скорость выведения зависит от дозы — при приеме небольших доз  $T_{1/2}$  — 2—3 ч, с увеличением дозы — до 15—30 ч. У новорожденных элиминация салицилатов осуществляется значительно медленнее, чем у взрослых.

## Показания

- Острая ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, перикардит, ревматическая хорея.
- Боли различного генеза: головная боль (в т.ч. связанная с алкогольным абстинентным синдромом), мигрень, зубная боль, невралгия, люмбаго, грудной корешковый синдром, миалгия, артралгия, альгодисменорея.
- Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- В клинической иммунологии и аллергологии: в постепенно нарастающих дозах для продолжительной "аспириновой" десенсилизации и формирования стойкой толерантности к НПВС у пациентов с "аспириновой" астмой и "аспириновой" триадой.
- В качестве антиагрегантного ЛС: ИБС, наличие нескольких факторов

риска ИБС, безболевого ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (для снижения риска повторного инфаркта миокарда и смерти после инфаркта миокарда), повторная преходящая ишемия мозга и ишемический инсульт у мужчин, протезирование клапанов сердца (профилактика и лечение тромбоэмболий), баллонная коронарная ангиопластика и установка стента (снижение риска повторного стеноза и лечение вторичного расслоения коронарной артерии), при васкулитах коронарных артерий (болезнь Кавасаки, артериит Такаясу), клапанные митральные пороки сердца и мерцательная аритмия, пролапс митрального клапана (профилактика тромбоэмболии), рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт легкого, острый тромбоз, синдром Дресслера.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** по 0,5–1 г 3 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 1 г.

**Максимальная суточная доза:** 3 г.

**Средняя суточная доза у детей:** 20—30 мг/кг.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения).
- Желудочно-кишечное кровотечение.
- "Аспириновая" астма.
- "Аспириновая" триада.
- Геморрагические диатезы: гемофилия, болезнь Виллебранда, телеангиоэктазии, гипопротромбинемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.
- Расслаивающаяся аневризма аорты.
- Портальная гипертензия.
- Дефицит витамина К.

- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Беременность I и III триместр.
- Кормление грудью (повышение риска возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Возраст до 15 лет (риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией на фоне вирусных заболеваний).

### **Предостережения, контроль за терапией**

Прием салицилатов отменяют за 5—7 дней перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения кровоточивости в ходе операции и в послеоперационном периоде.

#### **Во время лечения следует:**

- проводить общий анализ крови с целью контроля периферического состава крови;
- проводить исследование кала на скрытую кровь (при длительном применении);
- с целью ранней диагностики начальных признаков салицилизма у детей и пациентов пожилого возраста периодически определять концентрацию салицилатов в крови: уровень выше 70 мг% свидетельствует об умеренном или тяжелом отравлении; выше 100 мг% — о крайне тяжелом, прогностически неблагоприятном;
- учитывать, что у предрасположенных пациентов ацетилсалициловая кислота даже в небольших дозах уменьшает выведение мочевой кислоты из организма и может стать причиной развития острого приступа подагры;
- воздерживаться от приема этанола.

#### **С осторожностью назначают :**

- при подагре;
- при нефролитиазе;

- при заболеваниях печени;
- при сердечной недостаточности.

### **Побочные эффекты**

#### **Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- анорексия;
- гастралгия;
- диарея;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- кровотечения в ЖКТ;
- печеночная недостаточность.

#### **Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- отек Квинке;
- формирование на основе гаптенного механизма "аспириновой" бронхиальной астмы и "аспириновой" триады (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и ЛС пиразолонового ряда).

#### **Со стороны мочевыделительной системы:**

- почечная недостаточность.

#### **Со стороны системы кроветворения:**

- тромбоцитопения;
- анемия;
- лейкопения.

#### **Другие реакции:**

- синдром Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности).

#### **При длительном применении:**

- головокружение;
- головная боль;
- нарушения зрения;
- шум в ушах;
- рвота;
- гипокоагуляция;
- кровотечения;
- снижение остроты слуха;
- бронхоспазм;
- интерстициальный нефрит;

- преренальная азотемия с повышением содержания креатинина в крови и гиперкальциемией;
- папиллярный некроз;
- острая почечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- асептический менингит;
- усиление симптомов хронической сердечной недостаточности;
- отеки.

### Передозировка

При приеме однократной дозы менее 150 мг/кг острое отравление считается легким, 150—300 мг/кг — умеренным, более 300 мг/кг — тяжелым. Летальная доза для взрослых составляет более 10 г, для детей — более 3 г.

**Симптомы:** синдром салицилизма (тошнота, рвота, шум в ушах, головокружение, головная боль, гастралгия, общее недомогание, лихорадка — плохой прогностический признак у взрослых).

Тяжелое отравление — гипервентиляция легких центрального генеза, респираторный алкалоз, метаболический ацидоз, спутанное сознание, сонливость, коллапс, судороги, кома, затрудненное дыхание, анурия, кровотечения. Первоначально центральная гипервентиляция легких приводит к дыхательному алкалозу — одышка, удушье, цианоз, холодный липкий пот; с усилением интоксикации нарастает паралич дыхания и разобщение окислительного фосфорилирования, вызывающие респираторный ацидоз.

**При хронической передозировке** концентрация, определяемая в плазме, плохо коррелирует со степенью тяжести интоксикации. Наибольший риск развития хронической интоксикации отмечается у лиц пожилого возраста при приеме в течение нескольких суток более 100 мг/кг/сут.

**Лечение:** при отравлении средней тяжести необходима госпитализация на 24 ч. Провокация рвоты, назначение активированного угля и слабительных, постоянный контроль за кислотно-основным состоянием и электролитным балансом крови. В зависимости от состояния обмена веществ, необходимо введение натрия гидрокарбоната, раствора натрия цитрата или натрия лактата.

Усиленное выделение ацетилсалициловой кислоты возможно за счет ощелачивания мочи (повышение резервной щелочности). Ощелачивание мочи показано при уровне салицилатов выше 40 мг% и обеспечивается в/в инфузией гидрокарбоната натрия — 88 мэкв в 1 л 5% раствора глюкозы, со скоростью 10—15 мл/кг/ч), восстановление ОЦК и индукция диуреза достигается введением гидрокарбоната натрия в той же дозе и разведении, которое повторяют 2—3 раза.

Следует соблюдать осторожность по отношению к пожилым людям, у которых интенсивная инфузия жидкости может привести к отеку легких. Не рекомендуется применение ацетазоламида для ощелачивания мочи (может вызвать ацидемию и усилить токсическое действие салицилатов).

Гемодиализ показан при уровне салицилатов более 100—130 мг%, у пациентов с хроническим отравлением — 40 мг% и ниже при наличии показаний (рефрактерный ацидоз, прогрессирующее ухудшение состояния, тяжелое поражение ЦНС, отек легких и почечная недостаточность).

При отеке легких показано проведение искусственной вентиляции легких смесью, обогащенной кислородом, в режиме положительного давления в конце выдоха; для лечения отека мозга — гипервентиляции и осмотического диуреза.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магний и/или алюминия гидроксид	Замедление и ухудшение всасывания ацетилсалициловой кислоты
Антикоагулянты не-прямые	Удлинение протромбинового времени и повышение риска кровотечения
Барбитураты	Усиление токсического действия барбитуратов
Гипотензивные ЛС	Ослабление гипотензивного эффекта
Диуретики (спиронолактон, фуросемид)	Ослабление действия мочегонных ЛС
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	Усиление тромболитического действия
Наркотические анальгетики	Усиление токсического действия наркотических анальгетиков
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление токсического действия гипогликемических ЛС
Соли лития	Повышение концентрации в крови литийсодержащих ЛС
Сульфаниламиды (в т.ч. ко-тримоксазол)	Усиление токсического действия сульфаниламидов
Тромболитики	Усиление тромболитического действия
Урикозурические ЛС (бензбромарон, сульфинпирозон)	Ослабление действия урикозурических ЛС
Дигоксин	Повышение концентрации в крови дигоксина
Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата
Трийодтиронин	Усиление токсического действия трийодтиронина
Этанол и этанолсодержащие ЛС	Увеличение отрицательного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ (повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений)
Глюкокортикоиды	Увеличение отрицательного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ

## Синонимы

Анопирин (Словакия), Аспекард (Украина), Аспиватрин (Россия), Аспинат (Россия), Аспирекс (США), Аспирин (Германия), Аспирин-Директ (Германия), Аспирин для детей (США), Аспирин кардио (Германия), Аспирин "Йорк" (США), Аспитрин (Россия),

Ацетилсалициловая кислота МС (Россия), Ацетилсалициловой кислоты таблетки (Россия, Украина, США), Буфферан (США), Нью-аспер (Греция), НЮ-силз 75 кардио-аспирин (Швейцария), Терапин (США), Упсарин Упса (Франция)

## Ацикловир (Aciclovir)

Аналоги нуклеотидов

## Формы выпуска

Табл. 200 мг, 400 мг, 800 мг

Пор. лиоф. д/ин. 250 мг

Мазь глазная 3 %

Крем 5 %

## Механизм действия

Подавляет репродукцию широкого спектра герпесвирусов (HSV-1, HSV-2, HZV, CMV). Ингибирует активность ДНК-полимеразы вирусов и конкурентно замещает дезоксирибозин трифосфат в синтезе ДНК.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывается** лишь частично (около 20%). После орального приема в дозе 200 мг уровень его в плазме составляет 0,3 и 0,9 мкг/мл через 0,5 и 4 ч соответственно. **Период полувыведения** — около 3 ч при приеме внутрь или внутривенном введении. При внутривенном введении 5 мг/кг спустя 1 ч в плазме отмечается концентрация 9,8 мкг/мл. Концентрация ЛС в 2 раза ниже в спинномозговой жидкости, чем в плазме. ЛС **выделяется** в основном в неизмененном виде почками. Единственным метаболитом, обнаруженным в моче, является 9-карбоксо-



метилгуанин. При почечной недостаточности период полувыведения существенно возрастает (до 20 ч).

## Показания

### В/в:

- для лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса у больных с нарушением иммунной системы;
- при тяжелых формах герпеса гениталий;
- первичных и рецидивирующих инфекциях, вызванных вирусом опоясывающего герпеса;
- для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с высокой степенью поражения иммунной системы;
- при пересадке органов, костного мозга;
- при приеме цитостатиков.

### Внутрь:

- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса.
- Профилактика этих заболеваний у больных с нарушениями иммунной системы.

### Глазная мазь:

- герпетический кератит.

### Крем:

- герпес губ и половых органов.

## Способ применения и дозы

**В/в** — содержимое флакона растворяют стерильной водой для получения концентрации 25 мг/мл, затем разводят как минимум до 5 мг/мл (0,5% раствор), вводят в виде инфузии, медленно (в течение 1 часа), у новорожденных используют 4 мл исходного объема и общий объем вводимого раствора доводят до 20 мл.

**Внутрь.** Лечение инфекции: новорожденные — 10 мг/кг 3 р/сут с интервалом

8 ч; дети от 3 мес до 12 лет — 250 мг/м<sup>2</sup> 3 р/сут; взрослые — 5 мг/кг 3 р/сут. Курс лечения — 5—10 дней; при генерализованных и тяжелых формах инфекции: детям — 500 мг/м<sup>2</sup> площади тела 3 р/сут; взрослым — 10 мг/кг 3 р/сут не менее 10 дней.

**Местно.** Крем наносят на пораженную поверхность 5 раз в день. Курс лечения 5—10 дней.

Пациентам с почечной недостаточностью (КК больше 10 мл/мин) при генитальном герпесе — по 200 мг каждые 4 ч 5 раз в сутки, для профилактики — 400 мг каждые 12 ч, при опоясывающем герпесе — по 800 мг каждые 8 ч.

При КК 0—10 мл/мин назначают: при генитальном герпесе и для его профилактики — по 200 мг каждые 12 ч; при опоясывающем герпесе — по 800 мг каждые 8 ч.

При КК более 25 мл/мин при опоясывающем герпесе назначают по 800 мг каждые 4 ч.

## Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость.

## Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью назначают** пациентам, принимающим нефротоксические ЛС (в т.ч. на фоне почечной недостаточности) из-за высокого риска развития реверсивной нефропатии и почечной дисфункции, а также пожилым пациентам (увеличенная вероятность побочных явлений). Признаки нефропатии требуют отмены лечения. При использовании гемодиализа необходим мониторинг ацикловира в плазме крови.

## Побочные эффекты

Ацикловир обычно хорошо переносится пациентами. При приеме внутрь возможны тошнота, рвота, понос, головная боль, аллергические кожные реакции, лейкопения, тромбоцитопения, гематурия, кристаллурия. При внутривенном введении — увеличение содержания мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, повышение активности сывороточных трансаминаз. При попадании раствора ацикловира в подкожную жировую клетчатку возникает местная реакция.

## Передозировка

**Симптомы:** поражения почек (повышение уровней мочевины крови и креатинина), обратимой почечной недостаточностью, клиническими признаками энцефалопатии.

**Лечение:** гемодиализ.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Зидовудин	Усиливает нефротоксический эффект
Меперидин	Усиливает нефротоксический эффект
Пробенецид	Уменьшает почечный клиренс ацикловира (увеличивается $T_{1/2}$ )
Циклоспорин	Усиливает нефротоксический эффект

## Синонимы

Ацигерпин (Индия), Ациклостад международный (Германия), Ацикловир-Акри (Россия), Виворакс (Индия), Виролекс (Словения), Герперакс (Индия), Герпесин (Чешская республика), Зовиракс (Великобритания), Ксоровир (Индия), Ловир (Индия), Медовир (Кипр), Цитивир (Италия)

# Б

## Бенциклан (Bencyclane)

Миотропные спазмолитики

### Формы выпуска

*Р-р д/ин. 50 мг/2 мл*

*Табл. 100 мг*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Ингибитор фосфодиэстразы.

### Механизм действия

Прямо действует на гладкомышечные клетки, и в результате снижается тонус и двигательная активность гладких мышц внутренних органов.

### Основные эффекты

Оказывает миотропное спазмолитическое, умеренное вазодилатирующее, слабое местноанестезирующее и седативное действие. Существенно не влияет на АД.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и почти полностью абсорбируется.  $C_{\max}$  в плазме крови после однократного приема достигается в течение 3 ч.  $T_{1/2} \approx 6$  ч. Интенсивно подвергается биотрансформации. 97% выводится с мочой в виде неактивных метаболитов.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, другие заболе-

вания ЖКТ, сопровождающиеся спастической или гипермоторной дискинезией пищевода, желудка, желчевыводящих путей, кишечника.

### Другие показания:

- нарушения мозгового кровообращения, цереброваскулярные заболевания атеросклеротического и ангиоспастического генеза, сосудистые заболевания глаз (в т.ч. окклюзия центральной артерии сетчатки, диабетическая ангиопатия), облитерирующие заболевания периферических артерий различного генеза, ангиодистонии, послеоперационные и посттравматические нарушения периферического кровообращения;
- вариантная стенокардия;
- почечная колика, спазмы мочевыводящих путей;
- бронхообструктивный синдром;
- СССУ.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают по 100—200 мг 1—2 раза в сутки в течение 3—4 нед, затем переходят на поддерживающую терапию — по 100 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза внутрь составляет 400 мг. Курс лечения — 3—4 нед.

**В/в** медленно струйно (редко — в/а): в urgentных ситуациях или при тяжелом течении заболеваний — по 50—100 мг 1—2 раза в сутки или в/м 50 мг 1—2 раза в сутки. Предварительно препарат разводят в изотоническом растворе натрия хлорида.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Дыхательная недостаточность.
- Пароксизмальная суправентрикулярная или желудочковая тахикардия.
- Беременность, кормление грудью.
- ДГПЖ с нарушением оттока мочи.
- Склонность к коллапсу, функциональные нарушения со стороны ССС — только для парентерального введения.

## Предостережения, контроль за терапией

- При парентеральном введении рекомендуется менять места инъекций (с целью профилактики тромбофлебитов).
- При длительном применении необходимо проводить систематический контроль функции печени и общего анализа крови.
- При одновременном назначении с препаратами, вызывающими гипокалиемию, сердечными гликозидами, кардиодепрессантами, суточная доза не должна превышать 150—200 мг.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- сухость во рту;
- тошнота;
- снижение аппетита;
- диарея;
- повышение активности печеночных трансаминаз.

### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль;
- общая слабость;
- возбуждение;
- нарушения сна;
- тремор;
- эпилептиформные припадки;
- галлюцинации (у больных пожилого возраста).

## Со стороны ССС:

- тахикардия.

## Другие реакции:

- аллергические реакции;
- воспалительная реакция (при попадании раствора под кожу);
- лейкопении.

## Передозировка

**Симптомы:** падение АД, дисфункция почек и/или печени, психомоторное возбуждение, галлюцинации, судороги, особенно у пожилых.

**Лечение:** симптоматическое.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Препараты, вызывающие гипокалиемию, в т.ч. салуретики, глюкокортикоиды	Повышение риска угнетения сердечной деятельности
Симпатомиметики	Увеличение риска развития тахикардии
Средства для общей анестезии и седативных препаратов	Усиление угнетающего действия на ЦНС

## Синонимы

Галидор (Венгрия)

## Бисакодил (Bisacodyl)

Слабительные ЛС

## Формы выпуска

Драже 5 мг

Супп. рект. 5 мг; 10 мг

Табл., п.о., 5 мг

Табл., п.о. раствор./кишечн., 0,005 г

Табл., раствор./кишечн., 5 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Синтетическое слабительное средство, производное дифенилметана. Белый или

белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворим в воде.

### Механизм действия

Является пролекарством, в щелочной среде кишечника происходит гидролиз с образованием вещества, вызывающего раздражение рецепторов слизистой оболочки толстой кишки.

### Основные эффекты

- Усиливает перистальтику толстой кишки, происходит более быстрое ее опорожнение и восстановление нормального функционирования. Также повышает секрецию слизи в ней.
- Действие наступает через 6 ч при приеме внутрь (при приеме перед сном через 8—12 ч) и в течение первого часа при ректальном введении.

### Фармакокинетика

Практически не всасывается в кишечнике.

### Показания

- Гипотонические и атонические запоры (в т.ч. у пожилых, запоры после операций и родов).
- Регулирование стула (геморрой, проктит, трещины заднего прохода).
- Подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** перед сном или за 30 мин до завтрака; назначают взрослым и детям старше 14 лет по 5—15 мг; детям 2—7 лет — 5 мг; 8—14 лет — 5—10 мг. Драже и таблетки проглатывают, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды.

**Ректально** (суппозитории) назначают взрослым — по 1—2 супп. в сутки, для детей — по 1 супп. в сутки.

При подготовке к оперативному вмешательству или к диагностическим исследованиям назначают 10—20 мг вечером внутрь и утром вводят 1 супп.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кишечная непроходимость.
- Ущемленная грыжа.
- Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости и перитонит.
- Кровотечения из ЖКТ.
- Метроррагия.
- Цистит.
- Спастические запоры.
- Острый проктит.
- Острый геморрой.
- Грудной возраст.

### Предостережения, контроль за терапией

Не рекомендуется принимать бисакодил одновременно с молоком и щелочной минеральной водой, а также в течение длительного времени.

**Препарат назначают с осторожностью:**

- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- кишечная колика;
- абдоминальные боли;
- метеоризм;
- диарея, сопровождающаяся признаками дегидратации, водно-электролитными нарушениями, мышечной слабостью, судорогами, снижением АД;
- тошнота, рвота.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции.

## Передозировка

**Симптомы:** диарея, обезвоживание, нарушение водно-электролитного баланса, гипокалиемия, атония толстой кишки.


**Лечение:** симптоматическое.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	При совместном применении возможно преждевременное растворение оболочки бисакодила и раздражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки

## Синонимы

Бисакодил (Россия), Бисакодил (Польша), Бисакодил (Болгария), Бисакодил (Латвия), Бисакодил (Италия), Бисакодил (Канада), Бисакодила таблетки (растворимые в кишечнике) 0,005 г (Россия), Бисакодил-Акри (Россия), Бисакодил-Нижфарм (Россия), Бисакодил-Ратиофарм (Германия), Бисакодил-ФПО (Россия), Бисакодил-Хемофарм (Югославия), Дульколак (Италия), Дульколак (Франция), Лаксакодил (Индия), Стадалакс (Германия)

 <b>Буденофальк®</b> <b>(Budenofalk®)</b> Dr. Falk (Германия)
Будесонид (Budesonide)
Глюкокортикоиды

## Формы выпуска и состав

1 капсула с микросферами, устойчивыми к действию желудочного сока, содержит будесонида 3 мг.

## Показания

- Болезнь Крона с вовлечением подвздошной и/или восходящей ободоч-

ной кишки (для индукции ремиссии при легкой и среднетяжелой формах).

- Язвенный колит.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** не разжевывая (при нарушении акта глотания можно открыть капсулу и проглотить все микросферы), запивая достаточным количеством жидкости (полным стаканом воды), за 30 мин до еды, по 3 мг 3 р/сут (утром, в полдень и вечером). Курс — 2—8 нед.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Инфекции ЖКТ (бактериальные, грибковые, амебные, вирусные).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

### Применение при беременности и кормлении грудью:

- возможно только в том случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

## Предостережения, контроль за терапией

С особой осторожностью назначают пациентам с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, остеопорозом, туберкулезом, пептической язвой, глаукомой, катарактой (необходимо специальное медицинское наблюдение). В случае заболевания ветряной оспой и корью необходимо провести лечение соответствующими иммуноглобулинами и назначить противовирусные препараты. Может подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и уменьшать ответную реакцию на стресс.

**Побочные эффекты**

**Со стороны нервной системы и органов чувств:**

- депрессия;
- эйфория;
- раздражительность;
- глаукома;
- катаракта.

**Со стороны ССС и системы крови (кровотворение; гемостаз):**

- артериальная гипертензия;
- повышенный риск тромбообразования;
- васкулит.

**Со стороны ЖКТ:**

- желудочный дискомфорт;
- дуоденальные язвы;
- панкреатит.

**Со стороны эндокринных органов:**

- синдром Кушинга;
- снижение функции или атрофия коры надпочечников.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- мышечная слабость;
- остеопороз;
- асептический некроз костей.

**Со стороны кожных покровов:**

- аллергическая экзантема;
- красные стрии;
- петехии;
- экхимоз;
- стероидные акне;
- ухудшение заживления ран.

**Другие эффекты:**


- повышенный риск возникновения инфекционных заболеваний.

**Взаимодействие**

Ингибиторы цитохрома Р450 (кетоканазол, тролеандомицин, эритромицин, циклоспорин) усиливают эффект. Повышает действие сердечных гликозидов (вследствие дефицита калия); салуретики увеличивают экскрецию калия.

**Регистрационное удостоверение:**

**№ 015022/01-2003 от 16.06.2003**

 <b>Бактисубтил</b> <b>(Bactisubtil)</b> Авентис Фарма
Bacillus cereus Средства, регулирующие равновесие кишечной микрофлоры. Бактерийные биологические препараты

**Формы выпуска и состав**

*Капсулы: высушенный порошок спор Bacillus cereus IP 5832 (10<sup>9</sup> спор (35 мг), карбонат кальция (25 мг), белая глина (100 мг).*

**Основные эффекты**

В состав препарата Бактисубтил входят споры бактерий *Bacillus cereus* IP 5832 из коллекции Пастеровского института. Споры бактерий, содержащиеся в препарате, устойчивы к действию желудочного сока. Прорастание спор бактерий происходит в кишечнике. Вегетативные формы бактерий продуцируют ферменты, которые способствуют образованию кислой среды, препятствующей процессам гниения и избыточного газообразования. Прорастание спор сопровождается также интенсивной продукцией антибиотических веществ. Бациллы, входящие в Бактисубтил, синтезируют несколько пептидов, которые схожи по базовой структуре, но отличаются концевыми группировками. Вследствие этого антибиотическое действие лекарственного препарата оказывается различным по механизму, а формирование устойчивых штаммов патогенной и условно-патогенной микрофлоры замедляется. В процессе размножения *Bacillus cereus* IP 5832 проявляет выраженное антагонистическое действие к бактериям рода *Proteus*,

энтеропатогенным *E. Coli*, *Staphylococcus aureus* и т.д. Бактисубтил не оказывает негативного воздействия на нормальную микрофлору; по данным клинических исследований, прием препарата значительно сокращает время нормализации естественной микрофлоры при дисбиозах. Кроме того, за счет активации макрофагов Бактисубтил эффективно воздействует на иммунный статус организма и обладает антитокическим действием. Бактисубтил способствует нормализации синтеза витаминов группы В и Р в кишечнике, улучшает всасывание витаминов Е и К. Действие препарата наступает через 1,5 ч после приема. Препарат полностью выводится из ЖКТ в среднем в течение 48 ч.

### Показания

- Острая и хроническая диарея различного генеза.
- Энтериты и энтероколиты.
- Кишечный дисбиоз (особенно вследствие лечения антибиотиками широкого спектра действия).
- Профилактика и лечение нарушений функций кишечника, спровоцированных химио- или радиотерапией.

### Способ применения и дозы

**Детям старше 3 лет:** 3—6 капсул в день в течение 7—10 дней

**Подросткам и взрослым:** 4—8 капсул в день в течение 7—10 дней

### Противопоказания

Заведомо известная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

### Побочные эффекты

Не установлены.

### Взаимодействие

Возможно совместное назначение Бактисубтила с антибиотиками.

Бактисубтил также совместим с сульфаниламидами, гидразидом изоникотиновой кислоты и нистатином.

### Регистрационное удостоверение:

П № 012671/01-2001 от 12.02.2001

	<b>Берламин® модуляр (Berlamin® modular) Berlin-Chemie (Германия)</b>
	<b>Bacillus cereus</b>
Питательная смесь для энтерального зондового или перорального применения	

### Формы выпуска и состав

360 г порошка питательной смеси в пакете и в картонной коробке.

Полноценная, сбалансированная смесь, содержащая все необходимые и незаменимые аминокислоты, углеводы, жиры, витамины, минеральные вещества.

Молочный белок — 50%.

Соевый белок — 50%.

Нутриенты	100 г сухой смеси (6 столовых ложек)	360 г сухой смеси (одна упаковка)
<b>Энергоценность, ккал</b>	448,0	1612,8
<b>Белки, г</b>	14,4	51,84
— молочный, г	7,2	25,9
— соевый, г	7,2	25,9
<b>Аминокислотный состав:</b>		
— лейцин, г	1,6	5,76
— изолейцин, г	0,94	3,38
— валин, г	1,07	3,85
— треонин, г	0,7	2,52
— лизин, г	1,3	4,68
— метионин, г	0,4	1,44
— фенилаланин, г	0,94	3,38
— триптофан, г	0,23	0,83
— аргинин, г	0,98	3,53
— гистидин, г	0,54	1,94
<b>Жиры, г</b>	14,8	53,3
— линолевая кислота, г	7,55	27,2
— линоленовая кислота, г	1,11	3,99



<b>Жиры, г</b>	14,8	53,3
— олеиновая кислота, г	3,02	10,87
— пальмитиновая кислота, г	1,78	6,40
— стеариновая кислота, г	0,93	3,35
— миристиновая кислота, г	0,03	0,11
<b>Углеводы, г</b>		
— глюкоза, г	64,2	231,1
— лактоза, г	1,6	5,76
— мальтоза, г	0,02	0,072
— декстрины, г	10,3	23,7
	52,3	188,3
<b>Макро- и микроэлементы, г</b>	2,4	8,64
— калий, мг	450	1620
— натрий, мг	270	972
— кальций, мг	270	972
— магний, мг	64	230
— фосфор, мг	180	648
— хлорид, мг	405	1540
— железо, мг	4,9	17,6
— цинк, мг	4,9	17,6
— медь, мкг	450	1620
— марганец, мкг	640	2300
— фтор, мг	460	1660
— хром, мкг	22	79,2
— йод, мкг	60	216
— молибден, мкг	24	86,4
— селен, мкг	13,5	48,6
<b>Витамины</b>		
— ретинол (А), мкг	270	972
— кальциферол (Д), МЕ	128	461
— токоферол (Е), мг	6,8	24,5
— филлохинон (К), мкг	40	144
— тиамин (В <sub>1</sub> ), мг	0,50	1,8
— рибофлавин (В <sub>2</sub> ), мг	0,64	2,3
— пиридоксин (В <sub>6</sub> ), мг	0,50	1,8
— цианокобаламин (В <sub>12</sub> ), мкг	1,2	4,32
— аскорбиновая к-та (С), мг	75	270
— никотинамид (РР), мг	6,4	23
— фолиевая кислота (ВС), мг	0,08	0,29
— пантотеновая к-та, мг	2,8	10
— биотин (Н), мкг	18	64,8
— холин, мг	86	309,6
— таурин, мг	24,5	88,2
— L-карнитин, мг	6,5	23,4
— инозитол, мг	18	64,8

## Основные эффекты

Лечебное питание является важным и неотъемлемым компонентом комплексной терапии любого заболевания как те-

рапевтического, так и хирургического профиля. Общеизвестно, что рационально построенная диета для любого больного должна обеспечивать не только поддержание энергетических и пластических потребностей организма, но и быть самостоятельно действующим лечебным фактором. В частности, важно с помощью специально подобранного состава вводимых нутриентов обеспечить коррекцию определенных звеньев метаболизма, нарушенных в результате заболевания или патологического состояния.

## Показания

**Состояния, когда человек не может принимать пищу:**

- нарушение глотания и жевания (инсульт, травма, дисфагия);
- механическое нарушение прохождения пищи (травма, опухоли, обструкция пищевода);
- длительная потеря сознания (ЧМТ);
- ранний период после операций на органах пищеварения.

**Состояния, когда человек не хочет принимать пищу:**

- при отказе принимать пищу (тяжелые формы депрессии);
- при потере аппетита (анорексия).

## Кatabолические состояния:

- тяжелые ожоги;
- инфекции различного происхождения, в том числе туберкулез, сепсис и СПИД;
- политравма;
- злокачественные новообразования, особенно во время химиотерапии и облучении пациентов;
- целиакия (глютеновая болезнь);
- заболевания печени и поджелудочной железы;
- органная недостаточность (дыхательная, сердечная, почечная и печеночная) и полиорганная недостаточность.

**Состояния, требующие уменьшения содержимого кишечника:**

- кишечные свищи;
- операции на пищеварительном тракте;
- дивертикулит;
- синдром короткой кишки.

**Беременность и лактация:**

- частая и длительная физическая нагрузка;
- гериатрия и периоды роста у детей (кроме детей первого года жизни).

**Способ применения и дозы**

Полноценное питание **Берламин® Модуляр** может применяться перорально в виде напитка, при питании через зонд и в виде добавки к основной диете. В качестве добавки к различным блюдам порошок можно добавлять по желанию к супам-пюре, соусам, творожным массам и т. д. **Берламин® Модуляр** можно очень хорошо варьировать по вкусу и консистенции. Для приготовления 100 мл раствора **Берламина® Модуляра** с калорийностью 100 ккал высыпать 30 г порошка (2 столовые ложки) в стакан или контейнер, залить 100 мл кипяченой (примерно 30—50°C) воды и тщательно размешать (лучше миксером).

**Основная дозировка (100 ккал/100 мл) = 30 г порошка + 100 мл воды.**

**Противопоказания**

- Кишечная непроходимость.
- Печеночная кома.
- Анурия.
- Острый панкреатит (деструктивная форма).
- Желудочно-кишечное кровотечение.
- Аллергия к протеинам коровьего молока и сои.
- Выраженные расстройства пищеварения: нарушения переваривания жиров (недостаток желчной кислоты или липазы).

**Предостережения**

При нарушениях переносимости применять только при наличии тщательного контроля обмена веществ.

**Побочные эффекты**

Не выявлены.

**Условия отпуска из аптек:** отпускается без рецепта.

**Регистрационное удостоверение:**

**№ 77.99.2.916.П.9698.300 от 17.03.00**

## В

# Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Hepatitis B vaccine recombinant DNA)

Вакцины

## Формы выпуска

Пор. д/ин.

Р-р д/ин. 1 доз; 10 доз

Сусп. д/ин. 5 мкг/0,5 мл 1 доз;  
10 мкг/мл 1 доз; 40 мкг/мл 1 дозСусп. д/ин. 10 мкг; 20 мкг; 100 мкг;  
200 мкг

Сухое вещество д/ин.

## Принадлежность к виду иммуно-биологических средств

Вакцина для профилактики гепатита В (вакцина национального календаря профилактических прививок).

## Иммунобиологические свойства

Формирует специфический иммунитет к вирусу гепатита В. Трехкратное по схеме введение вакцины вызывает у большинства пациентов появление антител к HBsAg, что предохраняет от заражения вирусом гепатита В. При иммунизации в 98% создает специфический иммунитет к вирусу гепатита В. Средние значения титров антител соответствуют нормативам ВОЗ. Противовирусные антитела в защитном титре сохраняются не менее 5 лет.

## Показания

- Гепатит В (специфическая иммунопрофилактика инфекции, вызываемой всеми известными подтипами вируса).

## Способ применения и дозы (для большинства вакцин, зарегистрированных в России)

**В/м** (взрослым и детям старшего возраста вводят в область дельтовидной мышцы, детям до 2 лет — в переднебоковую поверхность бедра), взрослым старше 19 лет — 1 мл (20 мкг HBsAg), новорожденным, детям и подросткам до 19 лет — 0,5 мл (10 мкг HBsAg).

Рекомендуется следующая схема иммунизации: 1-я доза — в выбранный день; 2-я доза — через 1 мес и 3-я доза — через 6 мес после введения 1-й дозы. Ревакцинация — 1 доза каждые 5 лет.

Для групп риска (новорожденные, матери которых инфицированы гепатитом В; пациенты, лица, отправляющиеся в регионы с высоким уровнем заболеваемости гепатитом В): 1-я доза — в выбранный день; 2-я и 3-я дозы — через 1 и 2 мес после введения 1-й дозы. Ревакцинация — спустя 1 год после 3-й дозы первичной иммунизации.

Перед введением препарат следует хорошо взболтать, поскольку при хранении может образоваться небольшое количество осадка (белого цвета с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к дрожжам, на предыдущую инъекцию).

## Предостережения, контроль за терапией

- При заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела, вакцинацию следует отложить до выздоровления.
- При иммунодефиците и гемодиализе может потребоваться введение дополнительных доз вакцины, поскольку у этой категории пациентов после первичной иммунизации защитные титры антител ( $> 10$  МЕ/л) могут быть не индуцированы.
- Иммунизация может быть неэффективна и даже вредна у лиц, находящихся в латентной или прогрессирующей стадии гепатита В.
- При проведении вакцинации необходимо иметь в наличии ЛС, необходимые для оказания экстренной помощи в случае возникновения аллергических реакций, в т.ч. анафилактического шока.

**Следует с осторожностью назначать вакцину:**

- при беременности и лактации (вследствие опасности заражения гепатитом В);
- при рассеянном склерозе, заболеваниях ССС.

## Побочные эффекты

**Со стороны пищеварительной системы:**

- редко — диспепсические явления (тошнота, рвота и др.), преходящее повышение активности печеночных трансаминаз, боль в животе.

**Со стороны нервной системы:**

- редко — головная боль, головокружение, слабость, недомогание;
- очень редко (без установления однозначной связи с вакцинацией) — полинейропатия, неврит зрительного нерва, паралич лицевого нерва, обострение рассеянного склероза, синдром Гийена—Барре.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции немедленного типа (кожная сыпь, зуд, крапивница);
- редко — повышение температуры тела, миалгия, артрит;
- местные реакции — боль, покраснение, припухание, уплотнение.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Другие вакцины	Совместима с другими вакцинами
Иммунодепрессивная терапия	Снижение эффекта
Все ЛС	Фармацевтически несовместима (в одном шприце) со всеми ЛС

## Синонимы

Н-В-ВАКС II (Нидерланды), Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая (Россия), Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Вакцина против гепатита В) (Россия), Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая (Энджерикс В) (Россия), Шанвак-В (Индия), Эбербиовак НВ (Куба), Энджерикс В (Бельгия), Энджерикс В (Великобритания — Россия), Эувакс В (Корея)

## Ванкомицин (Vancomycin)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Пор. д/ин. 0,5 и 1 г

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Гликопептиды.

## Антимикробная активность

Ванкомицин проявляет активность в отношении грамположительных микроор-

ганизмов, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Более активен *in vitro*, чем тейкопланин, в отношении коагулазонегативных стафилококков и уступает в отношении *S. aureus*, стрептококков и энтерококков. Резистентность стафилококков к ванкомицину развивается медленнее, чем к тейкопланину. Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время в отделениях интенсивной терапии в США частота ванкомицинрезистентных штаммов *E. faecium* достигает 20% и более. В Европе уровень резистентности энтерококков к ванкомицину существенно меньше (1—5%), в России достоверных данных о резистентных к ванкомицину энтерококках в настоящее время нет.

### Фармакокинетика

**Не всасывается** при приеме внутрь. Максимальные концентрации в крови после в/в инфузии составляют 25—40 мг/л; в крови препарат на 55% связывается с белками плазмы. Ванкомицин **проникает** в различные органы и ткани организма, но в некоторые — плохо (терапевтические концентрации не достигаются): СМЖ, клапаны сердца. **Период полувыведения** составляет 6—8 ч, выводится исключительно почками в неизмененном виде. Не удаляется при гемодиализе. Диапазон терапевтических концентраций ванкомицина в крови: максимальные (через 0,5 ч) — 20—50 мг/л, минимальные (перед очередным введением) — 5—10 мг/л;

### Показания

#### Этиотропная терапия.

- Инфекции любой локализации, вызванные метициллинрезистентными стафилококками (*S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки).

- Стафилококковые инфекции при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.
- Инфекции любой локализации, вызванные *E. faecium*.
- Инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis*.
- Тяжелые инфекции, вызванные *S. jeikeium*, *B. cereus*, *F. meningosepticum*.
- Инфекционный эндокардит, вызванный *S. viridans* или *S. bovis* (при аллергии к бета-лактамам), *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- Менингит, вызванный пенициллинрезистентными пневмококками.
- Антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* (псевдомембранный колит).
- В качестве средства предоперационной профилактики раневой инфекции при ортопедических и кардиохирургических операциях в учреждениях с высокой частотой выявления метициллинрезистентных стафилококков или при аллергии к бета-лактамам.

#### Эмпирическая терапия.

- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или после протезирования (в сочетании с гентамицином).
- Катетер-ассоциированный сепсис.
- Посттравматический или послеоперационный гнойный менингит (в сочетании с цефалоспорином III поколения).
- Перитонит при перитонеальном диализе.
- Фебрильная нейтропения (на втором этапе при неэффективности стартовой терапии).

### Способ применения и дозы

**В/в** — по 1 г 2 р/сут; при плохой переносимости возможно назначение по 0,5 г 4 р/сут. Перед в/в введением препарат разводится в 200—250 мл 5% глюкозы

или 0,9% раствора натрия хлорида. Продолжительность инфузии составляет не менее 1 ч.

С целью интраоперационной профилактики — 1 г за 60 мин до вмешательства.

**Внутрь** — по 0,25 г 2 р/сут (только антибиотик-ассоциированная диарея).

**Максимальная разовая доза:** 1 г.

**Максимальная суточная доза:** 2 г.

**Средняя суточная доза у детей:** 40—60 мг/кг.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к препарату.

## Предостережения, контроль за терапией

- В период лечения следует контролировать диурез, креатинин в крови, слух и вестибулярную функцию.
- Внутривенное введение следует осуществлять в виде медленной (в течение 1 ч или более) инфузии. В случае развития осложнений при в/в введении (гиперемия, тахикардия, гипотония) последующие введения ванкомицина следует проводить "под прикрытием"  $H_1$ -блокаторов (антигистаминных средств); возможно также уменьшение разовой дозы за счет увеличения кратности дозирования (по 0,5 г с интервалом 6 ч).

### С осторожностью назначают:

- беременным и кормящим женщинам;
- пациентам пожилого возраста (коррекция дозы);
- пациентам со сниженной функцией почек (коррекция дозы);
- при заболеваниях почек в анамнезе;
- в сочетании с аминогликозидами, полимиксином, амфотерицином В, циклоспорином, петлевыми диуретиками.

## Побочные эффекты

Частота побочных реакций при применении ванкомицина составляет от 5 до 40% и

зависит от степени очистки препарата (лучше переносится ванкомицин, подвергнутый хроматографической очистке), тяжести пациента и адекватности контроля со стороны врача за режимом дозирования и возможными осложнениями.

### Со стороны почек:

- анурия;
- повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

### Со стороны ЦНС:

- нарушение слуха и вестибулярные расстройства (обратимое снижение слуха, реже — необратимая глухота);
- нарушения координации;
- головокружение;
- головная боль.

### Аллергические реакции:

- сыпь;
- крапивница;
- лихорадка;
- анафилактический шок (редко).

### Изменения лабораторных показателей:

- лейкопения;
- эозинофилия;
- тромбоцитопения;
- повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.

### Реакции при в/в введении:

- покраснение лица и верхней части туловища;
- кожный зуд;
- боль за грудиной и тахикардия, иногда — гипотензия;
- боль и флебиты в месте введения.

## Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Несовместимость в инфузионных растворах
Глюкокортикоиды	Несовместимость в инфузионных растворах
Амфотерицин В	ОПН, снижение слуха
Бензилпенициллин калиевая соль	Несовместимость в инфузионных растворах
Гепарин	Несовместимость в инфузионных растворах

Группы и ЛС	Результат
Полимиксин В	ОПН
Этакриновая кислота	Глухота, вестибулярные расстройства, ОПН

### Синонимы

Ванколед (США), Ванкоцин (Германия), Ванмиксан (Франция), Эдицин (Словения)

## Висмута субсалицилат (Bismuth subsalicylate)

Противодиарейные ЛС

### Формы выпуска

Сусп. для приема внутрь

Табл. 262 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Противоязвенное ЛС. Обволакивающее ЛС.

### Механизм действия

Образуя хелатные соединения с белковым субстратом, создает нерастворимое защитное покрытие на поврежденном участке слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, в т.ч. на поверхности язвы. Повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к воздействию пепсина, соляной кислоты и ферментов; увеличивает выработку слизи в желудке и улучшает ее защитные свойства.

### Основные эффекты

- Наряду с противоязвенным оказывает также противодиарейное, противовоспалительное, вяжущее и антацидное действие. Вяжущие и обволакивающие свойства способствуют развитию противодиарейного эффекта (обычно диарея купируется в течение первых 24 ч).
- Обладает противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori*.

- Язва желудка, зарубцевавшаяся под влиянием висмута субсалицилата, реже рецидивирует (чем, например, после терапии циметидином).

### Фармакокинетика

После приема внутрь небольшое количество висмута может **всасываться**; при длительном приеме **концентрация** в плазме увеличивается медленно. В незначительном количестве откладывается в костях и тканях. Резорбтированный висмут **выводится** с мочой (секреция продолжается до 12 нед). Невсосавшийся висмут выделяется ЖКТ в виде сульфида, окрашивая кал и язык в темный цвет. При приеме в течение 6—12 нед материальной кумуляции не происходит, если курс не повторяется чаще, чем 2 раза в год.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Хронический гастрит с повышенной или нормальной секреторной функцией в фазе обострения.
- Симптоматическое лечение диареи различного генеза, в т.ч. диареи путешественников.
- Изжога, ощущение дискомфорта в эпигастриальной области и другие диспептические симптомы.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** в виде таблеток или суспензии. Разовая доза — 2 ст. л. суспензии или 2 табл. с интервалом между приемами от 30 мин до 4 ч (в зависимости от показаний). Максимальная суточная доза (не более 8 разовых) — 16 ст. л. суспензии или 16 табл. (около 4 г).

Детям в возрасте 3—6 лет назначают 1 ч. л. суспензии или 1/3 табл., в возрас-

те 6—9 лет — 2 ч. л. суспензии или 2/3 табл., в возрасте 9—12 лет — 1 ст. л. суспензии или 1 табл.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к препарату, а также к ацетилсалициловой кислоте и другим салицилатам.
- Кровотечение из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст до 3 лет.

### Предостережения, контроль за терапией

#### С осторожностью следует применять:

- при нарушении функции почек (повышен риск развития токсических эффектов висмута и салицилатов);
- у пациентов, принимающих антикоагулянты, гипогликемические или противоподагрические средства.
- Если на фоне применения висмута субсалицилата диарея продолжается более 48 ч, необходимо уточнить диагноз.
- На фоне лечения возможно окрашивание кала в темный цвет.
- При концентрации висмута в крови, превышающей 100 нг/мл, прием следует прекратить из-за высокой вероятности развития энцефалопатии.
- При лечении диареи необходима коррекция водно-солевого баланса (особенно у детей).

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота, рвота, запор;
- потемнение языка.

#### Другие эффекты:

- при длительном применении или приеме в высоких дозах — явления салицилизма, висмутовая энцефалопатия.

### Передозировка

**Симптомы:** при приеме в высоких дозах или длительном приеме возможно развитие интоксикации: желудочно-кишечные расстройства, дерматит, стоматит, образование темной каймы вокруг десен, почечная и печеночная недостаточность. Длительный прием в течение более чем 2 лет может приводить к возникновению парестезий, бессонницы и снижению памяти.

**Лечение:** на ранних стадиях отравления промывают желудок и назначают слабительные средства (для удаления неабсорбированной части висмута); в более поздние сроки возможно использование комплексона типа 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновой кислоты, унитиола и гемодиализ (хотя ускорение клиренса сомнительно) для снижения концентрации висмута в крови и тканях.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Тетрациклины	Снижение всасывания и уменьшение биодоступности

### Синонимы

Десмол (США)

## Висмута трикалия дицитрат (Bismuthate tripotassium dicitrate)

ЛС с гастропротективным эффектом

### Формы выпуска

Табл. 120 мг

Табл., п.о., 120 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Обволакивающее ЛС.



## Механизм действия

В кислой среде ( $\text{pH} < 4$ ) образует хелатные соединения с белковым субстратом и избирательно создает нерастворимое защитное покрытие на поврежденном участке слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, в т.ч. на поверхности язвы. Образующий полимергликопротеинов комплекс более эффективно защищает язвенную поверхность, чем нормально выделяемая слизь. Также стимулирует синтез ПГЕ<sub>2</sub>, увеличивающего образование слизи и бикарбоната, улучшает количественные и качественные характеристики продуцируемой желудочной слизи, продукцию муцина; приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта; снижает активность пепсина и пепсиногена.

## Основные эффекты

- Наряду с гастропротекторным оказывает также противоязвенное, антацидное, противовоспалительное и вяжущее действие; коагулирует белки и вызывает гибель *Helicobacter pylori* (обладает бактерицидной активностью).
- Способствует заживлению пептических язв, восстановлению защитной функции и сохранению целостности барьера слизистой оболочки желудка, уменьшает частоту рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки.
- В желудке образовавшийся белый пенный налет сохраняется в течение нескольких часов (у пациентов, принявших препарат за 3 ч до операции, обнаруживается только на кратерах язвы).

## Фармакокинетика

После приема внутрь практически не всасывается и выделяется с фекалиями. Только незначительное количество висмута отщепляется от коллоидного ком-

плекса, поступает в кровь и затем выводится с мочой. Невсосавшийся висмут выделяется ЖКТ в виде сульфида, окрашивая кал и язык в темный цвет. При приеме в течение 6—12 нед материальной кумуляции не происходит, если курс не повторяется чаще чем 2 раза в год.

## Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Обострение гастродуоденита на фоне язвенной болезни.
- Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*.
- Симптомы раздражения слизистой оболочки желудка, вызванные курением, избыточным потреблением кофе, алкоголя, приемом ЛС, погрешностями в диете.

## Способ применения и дозы

**Внутрь.** Взрослым назначают в дозе 120 мг 3 раза в сутки за 30 мин до завтрака, обеда, ужина и четвертый раз — перед сном, в течение 4—6 нед (максимально — до 8 нед), затем необходим перерыв на 8 нед, в течение которого не следует принимать препараты, содержащие висмут.

Детям до 12 лет назначают по 120 мг 2 раза в сутки, 12 лет и старше — по 240 мг 2 раза в сутки.

При наличии у пациента бактерии *Helicobacter pylori* лечение дополняют метронидазолом (по 250 мг 4 раза в сутки) и амоксициллином (по 250 мг 4 раза в сутки) в течение 7—10 дней (возможны комбинации с другими антибиотиками).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст до 6 лет.

## Предостережения, контроль за терапией

- Пациентам с пониженной массой тела, кахексией следует назначать более низкие дозы и короткие курсы лечения.
- Не рекомендуется длительно использовать в больших дозах во избежание развития энцефалопатии.
- В течение 30 мин до и после приема необходимо воздержаться от приема напитков, в т.ч. молока, твердой пищи, антацидных средств.
- Во время терапии не следует принимать алкогольсодержащие напитки и другие ЛС, содержащие висмут.
- Наблюдается окрашивание кала в темный цвет.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- металлический привкус во рту;
- учащение стула.

### Другие эффекты:

- редко — аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда.

## Передозировка

**Симптомы:** при частом превышении терапевтических доз возможно развитие почечной недостаточности.

**Лечение:** на ранних стадиях отравления промывают желудок, назначают активированный уголь и солевые слабительные (для удаления неабсорбированной части висмута). Проводят симптоматическую терапию. Пациентам с нарушением функции почек, сопровождающимся высоким уровнем висмута в плазме, вводят комплексоны типа 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновой кислоты, унитиола и проводят гемодиализ (хотя ускорение клиренса сомнительно).

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Тетрациклины	Снижение всасывания и уменьшение биодоступности
Препараты, содержащие висмут	Повышение риска развития системных побочных эффектов (увеличение концентрации висмута в крови)

## Синонимы

Вентрисол (Польша), Де-нол (Нидерланды), Пилоцид (Индия), Трибимол (Индия)

## Г



## Гастрозол (Gastrozole) ICN (Россия)

Омепразол (Omeprazole)  
Ингибиторы протонной помпы

### Формы выпуска и состав

Капсулы, содержащие по 20 мг омепразола.

### Противоязвенная активность

Действие препарата связано с его способностью ингибировать  $H^+$ - $K^+$ -АТФ-азу секреторной мембраны париентальных клеток слизистой желудка и блокировать заключительную стадию секреции соляной кислоты, что приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя, и позднее сопровождается уменьшением симптомов язвенной болезни и ускорением заживления гастродуоденальных язв. Кроме того, обладая высокой липофильностью, препарат легко проникает в слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. После однократного приема 20 мг Гастрозола эффект длится в течение 24 ч, обеспечивая быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции. При прекращении лечения отсутствует синдром "рикошета".

### Показания

- Разные стадии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе не поддающиеся лечению другими противоязвенными препаратами.

- Рефлюкс-эзофагит.
- Эрозивно-язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные приемом НПВС.
- Пептические язвы, вызванные *Helicobacter pylori*.
- Синдром Золлингера—Эллисона.

### Способ применения и дозы

Перорально — 20 мг (1 капсула) 1 р/сут утром натощак. Дозы зависят от характера и тяжести течения болезни.

Гастрозол эффективен в современной комплексной терапии язвенной болезни. Входит в схемы эрадикации *Helicobacter pylori*.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания.

**Регистрационное удостоверение:**

**Р № 000770/01-2001**



## Гепатофальк® планта (Hepatofalk® planta)

Dr. Falk (Германия)

Комбинированные ЛС растительного происхождения

Гепатопротекторы. Желчегонные ЛС и препараты желчи

### Формы выпуска и состав

1 капсула содержит сухого экстракта плодов расторопши пятнистой 140 мг, сухого экстракта травы и корня чистотела большого 100 мг и сухого экстракта корневища турмерика яван-

ского (куркумы) 25 мг; в блистере 25 шт., в коробке 2 или 4 блистера.

### Механизм действия и основные эффекты

Гепатропротективное, желчегонное, спазмолитическое, анальгезирующее, холеретическое, холекинетическое. Стабилизирует мембраны гепатоцитов, повышает синтез белка в печени; оказывает выраженное папавериноподобное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру; обладает антиоксидантной, противовоспалительной и антибактериальной активностью.

### Показания

- Токсические поражения печени (в том числе алкогольные и лекарственные).
- Острый и хронический гепатит различной этиологии и цирроз печени (в качестве поддерживающей терапии).
- Болевой синдром (спастического характера) при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей (хронический холецистит, холангит, дискинезии желчного пузыря и желчных путей) и других заболеваниях ЖКТ.
- Диспептические явления.
- Постхолецистэктомический синдром.
- Дилатация желчных протоков и варикозное расширение вен органов ЖКТ.
- Диспепсия.

При желчнокаменной болезни препарат применяют только по согласованию с лечащим врачом.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, перед едой, запивая небольшим количеством жидкости. В начале лечения — по 2 капс. 3 раза в сутки (до 2 нед), затем — по 1 капс. 3 раза в сутки в течение 1—3 мес; повторный курс — через 1—3 мес.

### Противопоказания

- Закупорка желчных путей.

### Побочные эффекты

В отдельных случаях возможно легкое послабляющее действие, иногда — дискомфорт в подложечной области.

### Взаимодействие

Совместим с др. препаратами.

### Регистрационное удостоверение:

№ 013200/01-2001 от 19.07.2001

 **Гепатромбин Г**  
**(Hepatrombin H)**  
Hemofarm (Югославия)

Антигеморроидальные ЛС

### Формы выпуска и состав

*Мазь в тубе 20 г.*

*Свечи в упаковке 10 штук.*

*В 100 г мази: 6500 МЕ гепарина, 0,2233 г преднизолона, 3,0 г полидоканола.*

*В 1 свече: 120 МЕ гепарина, 1,675 мг преднизолона, 30,0 мг полидоканола.*

### Основные эффекты

Гепарин препятствует образованию тромбов, обладает противоотечным и противовоспалительным действием, способствует регенерации соединительной ткани, ускоряет заживление и уменьшает число рецидивов заболевания.

Преднизолон оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, уменьшает зуд.

Полидоканол — местный анестетик из группы полиэтиленгликолей, обладает склерозирующим действием.

### Показания

Наружный и внутренний геморрой, тромбоз вен заднепроходного отверстия, свищи, экзема и зуд в области ануса, анальные трещины, подготовка к

оперативному вмешательству, дополнительное лечение тромбированных и оперированных геморроев.

### Способ применения и дозы

Мазь наносится на пораженные участки тонким слоем 2—4 раза в день, а после исчезновения болезненных ощущений — 1 раз в день в течение 7 дней. Для введения мази в прямую кишку применяется приложенный навинчивающийся наколечник. Свечи вводят 1—2 раза в день в полость прямой кишки после дефекации.

### Противопоказания

Вирусные, туберкулезные, грибковые и другие специфические процессы в области нанесения препарата, нарушениях коагуляционной системы с предрасположенностью к кровотечениям, первые три месяца беременности.

### Побочные эффекты

При лечении Гепатромбином Г побочные действия встречаются редко. В случаях нанесения большого количества препарата на поврежденную кожу и слизистую иногда отмечают замедление процессов регенерации, а также системные действия — кортикостероидов.

**Регистрационное удостоверение (мазь):**  
П -8-242-№ 011010 от 25.03.99

**Регистрационное удостоверение (суппоз.):** П -8-242-№ 011010 от 25.03.99

## Гимекромон (Нумескомон)

Желчегонные ЛС

### Формы выпуска

Табл. 200 мг

### Механизм действия

Возбуждает рецепторные поля слизистой оболочки кишечника и усиливает желчепродукцию, увеличивая объем секретируемой желчи. Повышается осмотический градиент между желчью и кровью, возрастает фильтрация в желчные каналы электролитов и воды, снижается содержание холатов и камнеобразование. Довольно селективно расслабляет гладкую мускулатуру желчевыводящих путей и сфинктера Одди.

### Основные эффекты

- Усиливает образование и отделение желчи. Уменьшает застой желчи, предотвращает осаждение кристаллов холестерина и тем самым холелитиаз.
- В отличие от других препаратов данной группы не влияет на секреторную активность пищеварительных желез и всасывание в кишечнике, не повышает давление в желчевыводящих путях, не стимулирует перистальтическую активность желчного пузыря.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь абсорбция высокая, слабо связывается с белками плазмы.  $C_{\max}$  достигается через 2—3 ч,  $T_{1/2} \approx 1$  ч. Метаболизируется в печени, выводится почками и кишечником.

### Показания

- Дискинезия желчевыводящих путей.
- Хронический холецистит и холангит, неосложненная желчнокаменная болезнь.
- Состояния после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчевыводящих путях.
- Холестатические заболевания печени.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают за 30 мин до еды; взрослым — по 200—400 мг (до 800 мг) 3 р/сут в течение 2—3 нед; детям — 200—600 мг/сут за 1 или 3 приема.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Непроходимость желчевыводящих путей.
- Почечная и/или печеночная недостаточность.
- Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Гемофилия.
- Беременность.
- Кормление грудью.

## Предостережения, контроль за терапией

- Возможно обострение симптомов основного заболевания и снижение гемостаза коагуляционного потенциала.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- при длительном применении — диарея, метеоризм, абдоминальная боль, ulcerация слизистой оболочки ЖКТ.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль (при длительном применении).

### Другие эффекты:

- аллергические реакции.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта непрямых антикоагулянтов
Метоклопрамид	Взаимное ослабление действия
Морфин	Снижение эффекта на фоне одновременного применения морфина, вызывающего спазм сфинктера Одди

## Синонимы

Одестон (Польша)

## Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide)

М-холиноблокаторы

## Формы выпуска

Р-р д/ин. 20 мг/мл

Супп. рект. 10 мг

Драже 10 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

М-холиноблокатор (синтетический периферический). Полусинтетическое производное гиосциамина — алкалоида, содержащегося в красавке, белене, дурмане, скополии.

## Механизм действия

Блокируя М-холинорецепторы, нарушает, в частности, передачу нервных импульсов с окончаний постганглионарных холинергических волокон на клетки иннервируемых эффекторных органов; также см. "Атропин".

## Основные эффекты

- Вызывает атропиноподобные эффекты: расслабляет гладкие мышцы ЖКТ, желчевыводящих путей, замедляет перистальтику, уменьшает секрецию экскреторных желез (слюнных, слизистых). Избирательно действует на гладкую мускулатуру ЖКТ, преимущественно желудка, особенно антрального отдела, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря; спазмолитическое действие на тонкую и толстую кишку проявляет в дозах, в 2—10 раз превышающих терапевтические.
- Вызывает расширение зрачков, паралич аккомодации, повышение ВГД, автоматизма СА-узла, учащение ЧСС, ускорение СА- и АВ-проводимости,

стимулирует функциональную активность АВ-узла.

- Расслабляет гладкие мышцы мочевыводящих путей, матки, бронхов, уменьшает секрецию потовых желез. Центральное холиноблокирующее действие выражается в развитии седации, уменьшении двигательной активности.

### Фармакокинетика

Плохо **всасывается** из ЖКТ. Связывание с белками плазмы низкое. В наибольшей концентрации накапливается в ЖКТ, желчном пузыре и протоках, печени и почках.

### Показания

- Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Дискинезия ЖКТ, желчных путей, спазм желчевыводящих путей.
- Пилороспазм у новорожденных.
- Рвота, гиперсаливация, диарея.
- Спастические запоры.
- Премедикация перед хирургическими операциями и диагностическими процедурами (для улучшения релаксации и уменьшения секреции).

### Другие показания:

- синусовая брадикардия, брадиаритмия в случаях АВ-блокады;
- паркинсонизм;
- дисменорея;
- ринорея;
- возбуждение, ночной энурез;
- морская и воздушная болезнь.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** с небольшим количеством воды взрослым и детям старше 6 лет — по 10—20 мг 3 р/сут. Детям в возрасте от 1 до 6 лет — по 5—10 мг **внутри** или **ректально** по 7,5 мг 3—5 р/сут; до 1 года — **внутри** по 5 мг 2—3 р/сут или **ректально** по 7,5 мг до 5 р/сут.

**П/к, в/м** или **в/в** при острых состояниях: взрослым — по 20—40 мг; детям до 3 лет — по 5 мг 3—4 р/сут, 3—6 лет — по 10 мг 3—4 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим алкалоидам белладонны).
- Токсический мегаколон.
- Спастический паралич (у детей).
- Миастения.
- Мочекаменная болезнь, стриктуры мочевыводящих путей, ДГПЖ.
- Стенотические изменения ЖКТ, механическая кишечная непроходимость.
- Кровотечения.
- Повреждения головного мозга (у детей).
- Тяжелые колиты.
- Заболевания печени и почек.
- Синдром Шегрена.
- Закрытоугольная глаукома.

### Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью следует назначать препарат:**

- при заболеваниях ССС, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательно: мерцательная аритмия, тахикардия, ХСН, ИБС, митральный стеноз, АГ;
- при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии);
- при повышенной температуре тела (может еще повышаться вследствие подавления активности потовых желез);
- при рефлюкс-эзофагите, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального реф-

люкса через сфинктер с нарушенной функцией);

- при гипотонии кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости);
- при открытоугольной глаукоме (мидириатический эффект может вызывать некоторое повышение ВГД; может потребоваться коррекция терапии), возраст старше 40 лет (опасность проявления недиагностированной глаукомы);
- при неспецифическом язвенном колите (высокие дозы могут угнетать перистальтику кишечника, повышая вероятность непроходимости кишечника; кроме того, возможно проявление такого тяжелого осложнения, как токсический мегаколон);
- при сухости во рту (может вызвать дальнейшее усиление ксеростомии);
- при хронических заболеваниях легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах);
- при токсикозе беременных (возможно усиление АГ);
- при повреждении мозга у детей (эффекты со стороны ЦНС могут усиливаться);
- при болезни Дауна (возможно необычное расширение зрачков и повышение ЧСС);
- при детском церебральном параличе (реакция на антихолинергические средства может быть наиболее выражена); тахикардия у детей может усиливаться.

Во время лечения не рекомендуется заниматься деятельностью, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Отмена препарата должна проводиться постепенно (при быстрой отмене воз-

можно возникновение тошноты, потливости, головокружения).

Запрещается прием этанола во время лечения.

Следует избегать перегрева при выполнении интенсивных физических нагрузок и в жаркую погоду, а также горячих ванн и сауны.

Сухость во рту, сохраняющаяся более 2 нед, повышает риск заболеваний зубной эмали, десен, развития грибковых инфекций.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- сухость во рту;
- запор;
- тошнота и рвота.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- сонливость;
- слабость;
- возбуждение, эйфория, раздражительность, тревожность;
- нарушение сна;
- амнезия.

### Со стороны органов чувств:

- нарушение аккомодации и зрения;
- повышение чувствительности глаз к свету;
- сухость в носу и глотке.

### Со стороны ССС:

- тахикардия.

### Аллергические реакции:

- кожные аллергические реакции.

### Другие эффекты:

- снижение количества молока у кормящих женщин;
- затруднение мочеиспускания;
- сухость кожи;
- уменьшение потоотделения.

## Передозировка

**Симптомы:** проявляется расширением зрачков с отсутствием реакции на свет,



сухостью слизистых оболочек, охриплостью голоса, затруднением глотания, тахикардией, гипертермией, гиперемией кожи, нарушениями сознания, галлюцинациями, судорогами, сменяющимися угнетением ЦНС, остановкой дыхания, парезом кишечника и мочевого пузыря.

**Лечение:** форсированный диурез, повторные введения физостигмина (каждые 1/2—1 ч) или галантамина (каждые 1—2 ч), для устранения пареза кишечника и тахикардии возможно введение прозерина, при умеренном возбуждении и небольших судорогах — магния сульфата; в тяжелых случаях — оксibuтират натрия, оксигенотерапия, ИВЛ.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Ослабление антихолинергического действия
Антигистаминные препараты	Ослабление антихолинергического действия
Слабительные, содержащие каолин или аттапульгит	Ослабление антихолинергического действия
Средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин, три-мипрамин	Усиление антихолинергического действия
Холиноблокаторы	Усиление антихолинергического действия
Кетоконазол	Ослабление антихолинергического действия
Метоклопрамид	Ослабление антихолинергического действия

## Синонимы

Бускопан (Италия), Бускопан (Германия), Бускопан (Франция)

**Глаксенна®**  
(Glaxenna®)  
GlaxoSmithCline  
Pharmaceuticals Limited  
(Индия)

Сеннозиды А+В (Sennosides A+B)

Слабительные ЛС растительного происхождения [A06AB06]

## Формы выпуска

Таблетки Сеннозиды А и В в виде кальциевых солей — 13,5 мг

## Основные эффекты

Оказывает слабительное действие, наступающее через 6—12 часов. Слабительный эффект обусловлен воздействием на рецепторы толстого кишечника, усиливающим перистальтику.

## Показания

- Запоры, вызванные гипотонией и вялой перистальтикой толстого кишечника.
- Регулирование стула при геморрое, проктите, анальных трещинах.

## Способ применения и дозы

**Внутрь.** Правильная доза Глаксенны — это та наименьшая доза, которая обеспечивает регулярную дефекацию мягким стулом. Эта доза различна у разных людей, но обычно находится в указанных ниже пределах.

Принимают внутрь обычно 1 р/сут вечером перед сном, запивая водой или каки-м-либо напитком.

**Взрослые:** начинают с 1 таблетки и подбирают дозу от 1/2 таблетки до 2 таблеток.

**Дети старше 12 лет:** начинают с 1/2 таблетки и при необходимости увеличивают дозу до 1—2 таблеток.

В процессе подбора одну и ту же дозу следует принимать в течение нескольких дней и постепенно увеличивать ее на 1/2 таблетки. Если после достижения

максимальной дозы в течение 3 дней дефекация не происходит, необходимо обратиться к врачу.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П №013930/01-2002 от 18.04.2002**

## Глицерол (Glycerol)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

*Супп. рект. для детей 0,75 г; 0,9 г*

*Супп. рект. 1,2 г; 1,5 г; 1,8 г*

### Механизм действия

При ректальном введении свечи оказывают легкое раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки и рефлекторно стимулируют сокращения прямой кишки; также размягчают каловые массы.

### Основные эффекты

- Оказывает слабительное (послабляющее) действие, наступающее через 15—30 мин.

### Показания

- Запоры различного генеза, в т.ч. привычные, возрастные, при ограниченной подвижности, беременности и кормлении грудью.
- Профилактика запоров у пациентов, которые не могут напрягаться при дефекации: аноректальный стеноз, после перенесенного инфаркта миокарда и др.

### Способ применения и дозы

Ректально по 1—2 суппозиторию 1 р/сут, жевательно через 15—20 мин после завтрака.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Геморрой в фазе обострения.
- Трещины заднего прохода.

- Воспалительные заболевания и опухоли прямой кишки.
- Аппендицит, кровотечение, диарея.

### Предостережения, контроль за терапией

- С осторожностью следует назначать при почечной недостаточности.
- Не рекомендуется систематический прием препарата.
- Лечение прекращают после восстановления нормальной перистальтики кишечника.
- Не следует смазывать суппозитории минеральными жидкими или твердыми маслами.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- при длительном применении возможны явления раздражения прямой кишки.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- местные реакции (зуд, жжение).

### Синонимы

Глицелакс (Россия), Лаксолин (ОАЭ), Суппозитории с глицерином (Россия), Свечи с глицерином (Россия)

## Гутталакс (Guttalax)

Boehringer Ingelheim

International GmbH (Германия)

Натрия пикосульфат (Sodium Picosulfate)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

*Капли 7,5 мг/мл*

### Механизм действия и основные эффекты

Действует на уровне толстой кишки. От молекулы натрия пикосульфата отщепляется сульфатный радикал, после чего

препарат превращается в его активную форму — свободный дифенол, стимулирующий рецепторы слизистой оболочки толстой кишки, усиливая тем самым перистальтику.

### Фармакокинетика

После приема внутрь Гутталакс не абсорбируется из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции.

В системном кровотоке определяются крайне незначительные количества дифенола. Связи между выраженностью основного действия Гутталакса и содержанием в крови активного дифенола не выявлено.

### Показания

- Все виды запоров, включая запоры, связанные с длительным пребыванием на постельном режиме и изменением режима питания, и запоры при общих заболеваниях.
- Геморрой (во избежание болезненных дефекаций).
- Трещины заднего прохода (во избежание болезненных дефекаций).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** (с жидкостью или без нее) взрослым и детям старше 10 лет — по 10—20 капель вечером, детям 4—10 лет — по 5—10 капель вечером. Действие наступает через 6—12 часов.

### Противопоказания

- Острые заболевания органов брюшной полости, требующие хирургического

вмешательства (например, кишечная непроходимость).

- Острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Тяжелая дегидратация.
- Повышенная чувствительность к препарату.

### Предостережения, контроль за терапией

Безопасность применения во время **беременности** не установлена, хотя в доклинических исследованиях не выявлено повышенного риска для матери и плода.

**С осторожностью назначать** при беременности, особенно в первом триместре.

### Побочные эффекты

При длительном применении, особенно в высоких дозах, может наблюдаться потеря калия и других электролитов.

### Взаимодействие

При одновременном применении Гутталакса в повышенных дозах и диуретиков или кортикостероидов возможно увеличение риска возникновения электролитных нарушений.

Сочетанное применение антибиотиков широкого спектра действия и Гутталакса ведет к снижению эффекта последнего.

### Регистрационное удостоверение:

**П -8-242-№ 002828 от 22.04.98**



## Формы выпуска и состав

*Упаковка, содержащая 30 таблеток, покрытых оболочкой. Микронизированная флавоноидная фракция 500 мг: диосмин 450 мг, гесперидин 50 мг.*

## Механизм действия и основные эффекты

Детралекс обладает венотонизирующими и ангиопротективными свойствами, благодаря комплексному механизму действия. Детралекс улучшает венозный тонус, увеличивает длительность и эффективность сокращений венозной стенки, усиливая физиологическое действие норадреналина. Детралекс обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Детралекс блокирует синтез простагландинов PGE<sub>2</sub> и тромбоксана B<sub>2</sub>, являющихся основными медиаторами воспаления. Детралекс подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, препятствует их миграции в перивазальное пространство и блокирует выброс из них токсических компонентов — цитокинов, свободных радикалов и протеолитических энзимов. Таким образом, препарат оказывает прямое защитное действие на микроциркуляторную систему, повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость.

Детралекс, увеличивая частоту и амплитуду сокращений лимфатических сосудов, улучшает лимфатический дренаж.

## Фармакокинетика

Уникальная микронизированная форма (диаметр частиц не более 2 мкр) обеспечивает быстрое всасывание Детралекса в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация микронизированного диосмина в крови достигается через 1—3 час после перорального приема Детралекса (1000 мг). Период полувыведения препарата составляет 11 часов; препарат выводится из организма в основном через кишечник.

## Показания

- Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей функциональной и органической природы, сопровождающейся ощущением тяжести в ногах, болями, отеками, ночными судорогами.
- Лечение функциональных симптомов, связанных с острыми приступами геморроя, профилактика обострений геморроя.

## Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для лечения хронической венозной недостаточности и геморроя вне обострения — 2 таблетки в день, 1 таблетка в середине дня и 1 таблетка вечером во время приема пищи. Со 2-й недели терапии возможен однократный прием двух таблеток Детралекса в обеденное время.

Рекомендуемый курс терапии при хронической венозной недостаточности не менее 2 мес.

В период обострения геморроя — 6 таблеток в день в течение 4 дней, затем 4 таблетки в день в течение последующих 3 дней, с последующим приемом 2 таблеток в день в течение 2 месяцев для профилактики обострений.

### Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к препарату.
- Беременность и лактация: до настоящего времени не сообщалось о каких-либо побочных эффектах при применении препарата у беременных.
- Грудное вскармливание не рекомендуется в течение всего периода лечения Детралексом из-за отсутствия данных о выделении активных веществ препарата с грудным молоком.

### Побочные эффекты

Редко — гастроинтестинальные расстройства, не требующие отмены терапии.

### Взаимодействие

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами не описано.

### Регистрационное удостоверение:

П № 011469/01 — 1999 от 10.11.99

## Докузат натрия (Docusate sodium)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

Гель рект. 120 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Слабительное средство, представляющее собой анионный сурфактант.

### Механизм действия

При введении в прямую кишку повышает пенетрацию жидкости в каловые массы, что приводит к их размягчению и, инициируя акт рефлекс дефекации, способствует их выведению.

### Основные эффекты

- Облегчает эвакуацию каловых масс. Эффект развивается через 5—20 мин после ректального введения геля.

### Показания

- Симптоматическое лечение запоров.
- Подготовка к эндоскопическим обследованиям нижних отделов толстой кишки.

### Способ применения и дозы

**Ректально** за 5—20 мин до предполагаемого акта дефекации снять колпачок, ввести наконечник тюбика полностью в заднепроходный канал и выдавить содержимое тюбика, после чего, не прекращая давления, вынуть тюбик. При необходимости процедуру можно повторить.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Нарушение кишечной проходимости.
- Абдоминальная боль неясной этиологии.
- Геморрой (в стадии обострения), трещины заднего прохода.
- Геморрагический проктит.
- Геморрагический колит.

### Предостережения, контроль за терапией

- Препарат не предназначен для длительного применения (в случае неэффективности одно-двукратного применения следует заменить другим слабительным средством).
- Не следует использовать вместе с жидким парафином.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- жжение в прямой кишке;
- застойные явления в прямой кишке (редко при длительном применении).

### Синонимы

Норгалакс (Франция)

## Домперидон (Domperidone)

Средства, повышающие тонус и моторику ЖКТ

### Формы выпуска

Сусп. для приема внутрь 1 мг/мл

Табл. лингв. 10 мг

Табл., п.о., 10 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Прокинетическое средство. Антагонист допаминовых рецепторов.

### Механизм действия

Блокируя периферические дофаминовые  $D_2$ -рецепторы, устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудка и повышает его эвакуаторную активность. Блокируя центральные дофаминовые  $D_2$ -рецепторы хеморецепторной триггерной зоны (локализовать в области *area postrema* дна IV желудочка, лишенной ГЭБ), оказывает противорвотное действие.

### Основные эффекты

- Повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, ускоряет эвакуацию содержимого из желудка и улучшает антроуденальную координацию.
- Оказывает противорвотное действие, успокаивает икоту и устраняет тошноту.
- Плохо проникает через ГЭБ, поэтому незначительно влияет на центральные

дофаминовые системы. Однако способен повышать уровень пролактина в сыворотке.

### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и достаточно полно **всасывается** в ЖКТ. Прием после еды, сниженная кислотность желудочного сока замедляют и уменьшают абсорбцию.  $C_{max}$  в крови достигается через 1 ч, при применении лингвальных таблеток — быстрее. **Биодоступность** — 15% (эффект "первого прохождения" через печень). **Связывается** с белками плазмы на 90%. Проникает в различные ткани, плохо проходит через ГЭБ. **Метаболизируется** в печени и в стенке кишечника (путем гидроксирования и N-деалкилирования). **Выводится** через кишечник 66%, почками — 33%, в т.ч. в неизменном виде — 10% и 1% соответственно.  $T_{1/2} \approx 7-9$  ч, при выраженной ХПН — удлиняется.

### Показания

- Диспептические нарушения на фоне замедленного опорожнения желудка, гастрозофагеальной рефлюксной болезни: чувство переполнения и тяжести в эпигастрии, ощущение вздутия живота, метеоризм, гастралгия, отрыжка, изжога (с забросом или без заброса желудочного содержимого), ранее насыщение и др.
- Синдром функциональной диспепсии, диспепсические расстройства у больных с гастропарезом (идиопатический, диабетический, после ваготомии), со склеродермическим поражением пищевода и желудка.
- Рвота и тошнота различного генеза (в т.ч. на фоне функциональных и органических заболеваний, инфекций, при токсемии, лучевой терапии, нарушениях диеты, лекарственного генеза —

прием морфина, апоморфина, леводопы и бромокриптина; при проведении эндоскопических и рентгеноконтрастных исследований ЖКТ).

- Икота, атония ЖКТ (в т.ч. послеоперационная).
- Необходимость ускорения перистальтики при проведении рентгеноконтрастных исследований ЖКТ.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** за 30 мин до еды. Взрослым и детям старше 5 лет при хронических диспепсических явлениях назначают по 10 мг 3—4 р/сут, в случае необходимости дополнительно перед сном. При выраженной тошноте и рвоте — по 20 мг 3—4 р/сут и перед сном. Продолжительность основного курса лечения больных с диспепсическими расстройствами составляет 2—4 мес с последующим переходом на режим по требованию.

Детям до 5 лет при хронических диспепсических явлениях — по 2,5 мг/10 кг 3 р/сут и в случае необходимости дополнительно перед сном. При выраженной тошноте и рвоте — по 5 мг/10 кг 3—4 р/сут и перед сном.

Для больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы, кратность приема не должна превышать 1—2 р/сут.

Используют также таблетки лингвальные.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Механическая кишечная непроходимость.
- Перфорация желудка или кишечника,
- Гиперпролактинемия (пролактинома и др.).
- Беременность.
- Детский возраст (до 5 лет и детям с массой тела до 20 кг) — для таблеток.

### Предостережения, контроль за терапией

**Препарат назначают с осторожностью:**

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- сухость во рту;
- диарея или запор;
- переходящие спазмы кишечника.

**Со стороны ЦНС:**

- астения, сонливость;
- головная боль;
- экстрапирамидные расстройства (у детей и у лиц с повышенной проницаемостью ГЭБ).

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь, зуд;
- крапивница.

**Другие эффекты:**

- сердцебиение;
- гиперпролактинемия (галакторея, гинекомастия).

### Передозировка

**Симптомы:** сонливость, дезориентация, экстрапирамидные расстройства (особенно у детей), падение АД.

**Лечение:** симптоматическое: прием активированного угля, при экстрапирамидных нарушениях — центральные холиноблокаторы или антигистаминные препараты с антихолинергическими свойствами, хорошо проникающие через ГЭБ.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антипсихотические ЛС (нейролептики)	Совместим
Антисекреторные средства	Снижение биодоступности домперидона
Антихолинергические ЛС	Нейтрализация действия

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы изофермента СУРЗФ4 цитохрома Р450 (противогрибковые препараты азолового ряда, ингибиторы ВИЧ-протеазы, антибиотики группы макролидов, нефазодон)	Повышение концентрации в плазме домперидона
ЛС, усиливающие дофаминергические влияния (бромокриптин, L-допа)	Совместим
Дигоксин	Изменение концентрации в крови дигоксина при совместном применении с домперидоном не наблюдалось
Натрия гидрокарбонат	Снижение биодоступности домперидона
Парацетамол	Изменение концентрации в крови парацетамола при совместном применении с домперидоном не наблюдалось
Циметидин	Снижение биодоступности домперидона

### Синонимы

Мотилак (Россия), Мотилиум (ВНР), Мотилиум (Бельгия), Мотилиум (Франция), Домперидон (Канада), Домперидон (Индия)

## Дротаверин (Drotaverine)

Миотропные спазмолитики

### Формы выпуска

Капс. 40 мг

Р-р д/ин. 2%; 20 мг/мл; 40 мг/2 мл; 80 мг/4 мл

Табл. 40 мг; 80 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Миотропный спазмолитик; по химической структуре близок к папаверину (см.). Ингибитор фосфодиэстеразы.

### Механизм действия

Ингибирует фосфодиэстеразу, вызывает накопление в гладкомышечной клетке цАМФ и снижение содержания ионов кальция.

### Основные эффекты

- По фармакологическим свойствам близок к папаверину (см.), но оказывает более сильное и продолжительное действие.
- Снижает тонус гладких мышц внутренних органов и перистальтику кишечника, умеренно расширяет кровеносные сосуды, понижает АД.
- Практически не влияет на вегетативную нервную систему и ЦНС.
- Наличие непосредственного влияния на гладкую мускулатуру позволяет использовать в качестве спазмолитика в случаях, когда противопоказаны ЛС из группы М-холиноблокаторов (закрытоугольная глаукома, ДГПЖ).
- При в/в введении начало эффекта через 2—4 мин, максимальный эффект развивается через 30 мин.

### Фармакокинетика

Быстро и полностью **абсорбируется** из ЖКТ, период полуабсорбции — 12 мин. Биодоступность — около 100%. Равномерно **распределяется** по тканям, проникает в гладкомышечные клетки.  $C_{\max}$  после приема внутрь достигается через 2 ч. **Связывается** с белками плазмы на 95—98%.  $T_{1/2} \approx 2/4$  ч (после в/в введения). В основном **выводится** почками, в меньшей степени — с желчью. Не проникает через ГЭБ.

### Показания

- Спазм гладких мышц внутренних органов: почечная колика, желчная колика, кишечная колика, дискинезия желчевыводящих путей и желчного



пузыря по гиперкинетическому типу, холецистит, постхолецистэктомический синдром.

- Спастический запор, спастический колит, проктит, тенезмы.
- Пилороспазм.
- Гастроудоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения, в составе комплексной терапии — для устранения болевого синдрома спастического характера).
- При проведении некоторых инструментальных исследований, холецистографии.

#### Другие показания:

- пиелит;
- эндартериит, спазм периферических, церебральных и коронарных артерий;
- альгодисменорея, угрожающий выкидыш, угрожающие преждевременные роды;
- спазм зева матки во время родов, тяжелое раскрытие зева, послеродовые схватки.

#### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым назначают по 40—80 мг 3 раза в сутки.

**В/м, п/к** — по 40—80 мг 1—3 раза в сутки.

**В/в** медленно, для купирования печеночной и почечной колики используют в дозе 40—80 мг.

Детям в возрасте до 6 лет назначают в разовой дозе 10—20 мг, 6—12 лет — 20 мг; кратность назначения — 1—2 раза в сутки.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Выраженная печеночная, почечная и сердечная недостаточность.
- АВ-блокада II—III ст.
- Кардиогенный шок.
- Артериальная гипотензия.

#### Предостережения, контроль за терапией

- При лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки дронитавин применяют в сочетании с другими противоязвенными средствами.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в течение 1 ч после парентерального, особенно в/в введения).

#### С осторожностью следует применять:

- при выраженном атеросклерозе коронарных артерий;
- при закрытоугольной глаукоме;
- при ДГПЖ;
- в период лактации;
- при беременности (I триместр).

#### Побочные эффекты

##### Со стороны ЦНС:

- головокружение.

##### Со стороны ССС:

- сердцебиение;
- снижение АД.

##### Другие эффекты:

- потливость;
- ощущение жара;
- аллергические кожные реакции;
- при в/в введении — коллапс, АВ-блокада, аритмия, угнетение дыхания.

#### Передозировка

**Симптомы:** нарушение АВ-проводимости, снижение возбудимости сердечной мышцы, остановка кровообращения и паралич дыхательного центра.

**Лечение:** симптоматическое.

#### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Трициклические антидепрессанты	Выраженное понижение АД

Группы и ЛС	Результат
Бендазол, папаверин и другие спазмолитические средства (в т.ч. м-холинблокаторы)	Усиление их действия
Леводопа	Ослабление антипаркинсонического эффекта при одновременном применении
Морфин	Уменьшение его спазмогенного действия
Прокаинамид	Выраженное снижение АД
Фенобарбитал	Усиление спазмолитического действия
Хинидин	Выраженное снижение АД

### Синонимы

Беспа (Индия), Веро-дротаверин (Россия), Дроверин (Россия), Дроверина раствор для инъекций 2% (Россия), Дротаверин МС (Россия), Дротаверин форте (Россия), Дротаверина гидрохлорид (Россия), Дротаверина гидрохлорида таблетки 0,04 г (Россия), Дротаверин-АКОС (Россия), Дротаверин-КМП (Украина), Дротаверин-МИК (Беларусь), Дротаверин-Н.С. (Россия), Дротаверин-СТИ (Россия), Дротаверин-ФПО (Россия), Нош-Бра (Россия), Но-шпа (Венгрия), Но-шпа форте (Венгрия), Спазмол (Россия), Спазоверин (Индия), Спаковин (Индия)



**Дульколак  
(Dulcolax)**  
Boehringer Ingelheim  
International GmbH

---

Бисакодил (Bisacodyl)  
Слабительные ЛС

### Формы выпуска

Драже по 5 мг

Свечи по 10 мг

### Механизм действия и основные эффекты

Стимулирует нервные окончания в слизистой оболочке толстой кишки. Ускоряет

и усиливает перистальтику кишечника, повышает секрецию слизи в толстой кишке.

### Фармакокинетика

Драже покрыты специальной оболочкой, обеспечивающей высвобождение бисакодила в просвете ободочной кишки. Бисакодил подвергается гидролизу под действием ферментов слизистой оболочки кишечника с образованием активного метаболита, который в небольшой степени всасывается в ЖКТ и подвергается дальнейшей биотрансформации. От 3% до 17% принятой дозы выводится из организма с желчью и мочой, остальное — с калом. При приеме драже перед сном слабительный эффект развивается на следующее утро. Действие препарата в форме свечей наступает через 15—30 мин.

### Показания

- Запоры, обусловленные гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки (в т.ч. у лежачих больных, в послеоперационном периоде, при изменении привычного характера питания и условий жизни).
- Регулирование стула при геморрое.
- Предоперационная подготовка.
- Подготовка к инструментальным и рентгенологическим методам обследования.

### Способ применения и дозы

В ситуациях, когда не требуется немедленного очищения кишечника, препарат рекомендуется принимать **внутри** в форме драже: взрослым 2 драже (10 мг) 1 раз/сут перед сном, детям старше 4 лет — 1 драже (5 мг). При необходимости разовая доза у взрослых может быть увеличена до 4 драже (20 мг).

В случаях, когда требуется быстрое и эффективное очищение кишечника (пе-

ред операциями и рентгенологическими обследованиями, у лежащих больных) препарат рекомендуется назначать в форме свечей: взрослым по 1 свече (10 мг), в редких случаях возможно применение второй свечи.

При подготовке к инструментальным и рентгенологическим обследованиям брюшной полости и предоперационной подготовке к оперативным вмешательствам на органах брюшной полости, когда требуется полное очищение кишечника, драже рекомендуют комбинировать со свечами: взрослым по 2—4 драже (10—20 мг) на ночь и 1 свечу (10 мг) на следующее утро.

### Противопоказания

- Симптомокомплекс "острый живот".
- Гиперчувствительность к препарату.

### Предостережения, контроль за терапией

- Следует избегать одновременного применения антацидных средств.
- При недостаточно глубоком введении свечи в прямую кишку могут возникать болезненные ощущения в анальной области.
- **Детям в возрасте до 4 лет** применять только под контролем врача.

### Побочные эффекты

- Дискомфорт в эпигастральной области и по ходу кишечника.
- Боль в анальной области.

### Взаимодействие

До настоящего времени не описано.

**Рег. удостоверение (суппозитории 10 мг)**  
**П № 014230/01-2002 от 01.10.02**

**Рег. удостоверение (драже):**  
**П -8-242-№ 008534 от 22.04.98**

## Дюспаталин® (Duspatalin®)

**Solvay Pharmaceuticals B.V.**  
**(Нидерланды)**

Мебеверина гидрохлорид  
(Mebeverine hydrochloride)

Миотропные спазмолитики

### Формы выпуска и состав

*Капсулы ретард для приема внутрь. В одной упаковке 30 капсул по 200 мг мебеверина гидрохлорида.*

*Активное вещество: в 1 капсуле содержится 200 мг мебеверина гидрохлорида.*

*Прочие ингредиенты: стеарат магния, сополимер эфиров поли(мет)акриловой кислоты, тальк, метилгидроксипропилцеллюлоза, сополимер эфиров метакриловой кислоты и акриловой кислоты, триацетин, твердая непрозрачная желатиновая капсула белого цвета.*

### Механизм действия и основные эффекты

Мебеверин является миотропным спазмолитическим средством, оказывающим прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта и устраняющим спазм без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Поскольку это действие не опосредуется вегетативной нервной системой, обычные антихолинергические побочные эффекты отсутствуют. Мебеверин можно назначать больным, страдающим гипертрофией предстательной железы.

### Фармакокинетика

Форма выпуска, обеспечивающая пролонгированное освобождение активного вещества, позволяет принимать препарат 2 р/сут. Мебеверин полностью метаболизируется и выводится исключительно в виде метаболитов. Первым эта-

пом биотрансформации является гидролиз мебеверина до вератровой кислоты и мебеверинового спирта. Вератровая кислота выводится с мочой. Мебевериновый спирт выводится тоже с мочой частью в виде соответствующей карбоновой кислоты, а частью в виде деметилированной карбоновой кислоты.

**Данные о безопасности препарата, полученные в ходе доклинических исследований.**

В стадии разработки активное вещество мебеверин широко испытывалось на различных видах лабораторных животных с целью изучения его острой и (суб)хронической токсичности, а также его действия на репродуктивную функцию. LD<sub>50</sub> при введении препарата внутрь располагалась в диапазоне 902 — 1980 мг/кг и соотносилась с LD<sub>50</sub> при внутривенном введении, которая составляла обычно 1% от указанного значения. Главные симптомы, наблюдавшиеся у животных после введения им высоких доз препарата внутрь и парентерально, указывали на поражение центральной нервной системы, признаком которого являлось возбужденное поведение. Величина дозы, установленной для животных в ходе токсикологических исследований и прямо экстраполированной на человека, должна составлять свыше 40 мг/кг (терапевтическая доза у человека составляет приблизительно 6 мг/кг/день).

## Показания

### У взрослых:

- лечение вторичных спазмов в области желудочно-кишечного тракта, обусловленных органическим заболеванием;
- симптоматическое лечение боли и спазмов в абдоминальной области, а также кишечных расстройств и неприятных ощущений в области кишечни-

ка при синдроме раздраженной толстой кишки.

## Способ применения и дозы

Принимать по одной капсуле 200 мг 2 р/сут (утром и вечером) внутрь. Проглатывать с водой, не разжевывать.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к одному из ингредиентов препарата.
- **Применение во время беременности и в период лактации:** в ходе экспериментальных исследований мебеверина на лабораторных животных не было выявлено никаких признаков тератогенного действия. Тем не менее при назначении препарата беременным женщинам следует руководствоваться общими принципами применения лекарственных средств во время беременности.
- Мебеверин не проникает в грудное молоко в случае его применения в терапевтических дозах.

## Побочные эффекты

В целом мебеверин обладает хорошей переносимостью.

Очень редко и только в исключительных случаях могут наблюдаться кожные реакции и головокружение.

**Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются отдельные сообщения о развитии головокружения под действием мебеверина, что свидетельствует о возможном действии препарата на психомоторные навыки, связанные с вождением автомобиля и управлением машинами и механизмами.

## Передозировка

Теоретически в некоторых случаях передозировки может наблюдаться повышение возбудимости ЦНС. Специального антидота не существует.

**Лечение:** рекомендуется промывание желудка и симптоматическое лечение.

**Взаимодействие**

Не известно.

**Несовместимость:** Не известна.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту врача.

**Регистрационное удостоверение**

**П № 011303/01-1999 от 09.08.1999**

## И

## Иммуноглобулин против гепатита В человека (Hepatitis B Human Immunoglobulin)

Иммуноглобулины

### Формы выпуска

*Р-р д/инф. 100 МЕ/2 мл; 500 МЕ/10 мл*

### Принадлежность к виду иммуно- биологических средств

Иммуноглобулин человека специфический (против гепатита В). Бесцветный или светло-желтый прозрачный либо слегка опалесцирующий раствор.

### Иммунобиологические свойства

Содержит специфические антитела (преимущественно IgG) против вируса гепатита В. Формирует специфический иммунитет к вирусу гепатита В.

### Показания

- Экстренная профилактика гепатита В после контакта с инфицированным материалом (кровь, плазма, сыворотка и др.).
- Профилактика инфицирования трансплантата печени у HBsAg-положительных пациентов.
- Профилактика гепатита В у новорожденных, матери которых являются носителями HBsAg (поверхностного антигена вируса гепатита В), у людей, подверженных повышенному (перед операцией, повторной гемотрансфузи-

ей, гемодиализом и т.п.) или постоянному риску заражения, в т.ч. неспособных к выработке достаточного количества защитных антител.

### Способ применения и дозы

**В/в** медленно. При введении больших объемов (более 40 мл) скорость введения = 20 капель/мин (1 мл/мин). Перед использованием нужно нагреть до комнатной температуры или температуры тела; при введении больших объемов — температуры тела. После инокуляции материала, подозрительного на содержание вируса гепатита В, следует срочно ввести 6—12 МЕ/кг (от 0,12 до 0,2 мл/кг).

Для профилактики при высоком риске заражения гепатитом В (например, в отделениях диализа) — 7 МЕ/кг (0,14 мл/кг) наряду с определением HBsAg и антител к HBsAg. Если результаты определения антител через месяц не требуют немедленного введения, то последнее введение проводят через 2 мес. Схему иммунизации при существующей опасности заражения повторяют до появления антител.

Для профилактики инфицирования трансплантата печени у HBsAg-положительного пациента — в/в вводят во время операции после удаления собственной печени и до трансплантации новой печени 10 000 МЕ (200 мл), после операции — ежедневно в течение 7 дней 2000 МЕ (40 мл). При последующей длительной терапии в сыворотке крови должен поддерживаться уровень 100 МЕ/л (ежемесячный контроль). Длительность терапии — от 6 мес.

Для профилактики гепатита В у новорожденных — непосредственно после рождения однократно вводят 20 МЕ/кг (0,4 мл/кг).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия антител против IgA).
- Носительство HBsAg (поверхностного антигена вируса гепатита В).

### Предостережения, контроль за терапией

- Непрозрачный или содержащий осадок раствор непригоден к применению.
- Пациент должен находиться под врачебным контролем в течение всего периода инфузии и не менее 20 мин после ее окончания. Признаки асептического менингита могут появляться как в первые часы после введения препарата, так и через несколько дней; они бесследно исчезают после прекращения терапии.
- Проникает в грудное молоко и может способствовать передаче защитных антител новорожденному.
- Следует строго соблюдать рекомендованную скорость введения препарата, поскольку она обуславливает вероятность развития ряда побочных эффектов.
- Временное повышение содержания введенных антител в крови пациента после введения препарата может обуславливать ложноположительные результаты серологических проб.

**Следует с осторожностью назначать препарат:**

- при беременности и лактации;
- при мигрени;
- при ХПН.

### Побочные эффекты

**Со стороны органов пищеварения:**

- тошнота, рвота, диарея, боль в животе,

преходящее повышение активности печеночных трансаминаз.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль, головокружение, слабость, недомогание.

### Другие эффекты:

- снижение АД, тахикардия, озноб, повышенное потоотделение, одышка, чувство сдавления в грудной клетке;
- аллергические реакции немедленного типа (редко анафилактический шок);
- повышение температуры тела, миалгия, боль в спине;
- местные реакции — болезненность и гиперемия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
0,9% раствор натрия хлорида	Совместим
Другие ЛС	Добавление в раствор приводит к изменению концентрации электролита или значения pH (возможна денатурация или осаждение белка)
Живые вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы	Снижение эффективности вакцинации (после введения препарата прививки указанными вакцинами проводят не ранее чем через 3 мес; при применении этих вакцин введение препарата допустимо не ранее чем через 2 нед)

### Синонимы

Гепатект (Германия)

## Инфликсимаб (Infliximab)

ЛС с иммунодепрессивным действием

### Формы выпуска

Пор. лиоф. д/р-ра в/в 100 мг

**Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры**

Химерные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоафинных

нейтрализующих мышинных моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  (A2), соединенных с фрагментом молекулы IgG1k человека.

### Механизм действия

Обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием; ФНО- $\alpha$  играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

ЛС быстро связывается и образует устойчивое соединение с растворимой и трансмембранной формами человеческого ФНО- $\alpha$ , тем самым снижая функциональную активность фактора.

Специфичность инфликсимаба по отношению к ФНО- $\alpha$  подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина-цитоккина, использующего те же рецепторы, что и ФНО- $\alpha$ .

Снижает концентрацию провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, раИЛ-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, оксид азота, коллагеназа, стромелизин), играющих роль в развитии воспаления и тканевой деструкции при РА, а также уровня растворимых форм молекул адгезии ICAM-1 и Е-селектина, отражающих активацию сосудистого эндотелия. По данным иммуноморфологических исследований синовиальных биоптатов, на фоне лечения наблюдается снижение экспрессии Е-селектина и сосудистой молекулы адгезии-1 (VCAM-1) на клетках воспалительного инфильтрата, количества Т-лимфоцитов и поступления нейтрофилов в полость суставов.

### Фармакокинетика

При однократном в/в введении в дозе 1, 3, 5, 10 или 20 мг/кг происходит пропорциональное увеличение максимальной

сывороточной концентрации ( $C_{\max}$ ) и площади под кривой концентрация-время (AUC). Объем распределения при стабильной концентрации не зависит от введенной дозы. При однократном введении 3, 5 или 10 мг/кг медианы  $C_{\max}$  составили 77, 118 и 277 мг/мл соответственно. Медианы предельного  $T_{1/2}$  колеблются от 8 до 9,5 дней. Определяется сыворотке крови по меньшей мере через 8 нед после введения поддерживающей дозы 3 мг/кг. Объем распределения — 3 л.

Не подвергается метаболизму в печени цитохромом P450 (поэтому генетический полиморфизм изоферментов P450, нередко обуславливающий различную частоту токсических реакций на фоне приема химических ЛС, не имеет существенного значения при лечении). **Выводится** в течение 6 мес.

### Показания

- Ревматоидный артрит (при неэффективности проведенной ранее терапии, в т.ч. метотрексатом).
- Болезнь Крона (тяжелое течение, в т.ч. с образованием свищей; при неэффективности стандартной терапии, включая глюкокортикоиды и/или иммунодепрессанты).

### Способ применения и дозы

**В/в** капельно 3—5 мг/кг 1 р/сут.

Вводят в течение 2 ч, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы со встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью.

Для приготовления инфузионного раствора содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций и доводят общий объем до 250 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Полученный раствор должен быть бесцветным или светло-желтого цвета и опалесцирующим; в нем мо-



жет присутствовать небольшое количество мелких полупрозрачных частиц (раствор, в котором присутствуют темные частицы или с измененным цветом, не применяется).

В связи с отсутствием в ЛС консерванта, введение инфузионного раствора должно быть начато как можно скорее и не позже 3 ч после его приготовления. Неиспользованная часть инфузионного раствора дальнейшему применению не подлежит.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к мышиному белку.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Тяжелые инфекции (сепсис, септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулезная, грибковая инфекции, ВИЧ, гепатит В и С и др.).
- Латентный туберкулез.
- Злокачественные новообразования.
- Отсутствие лечения одним или более базисным противовоспалительным ЛС (включая метотрексат) в полной терапевтической дозе.

### Предостережения, контроль за терапией

До начала лечения пациента следует обследовать на предмет выявления туберкулезного процесса (активного или латентного). Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, проведение скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). Необходимо учитывать, что у тяжелых пациентов и пациентов с иммунодепрессией может быть получена ложноотрицательная туберкулиновая проба. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса и сопоставить пользу и риск перед принятием решения о назначении инфликсимаба.

### Во время лечения следует:

- женщинам репродуктивного возраста и в течение 6 мес после прекращения лечения использовать надежные методы контрацепции (возможно влияние на иммунный статус плода);
- учитывать, что в течение 2 ч после введения после первой или второй инфузии могут развиваться инфузионные реакции — необходимо уменьшение скорости введения вплоть до прерывания инфузии, возобновление возможно с меньшей скоростью и только после исчезновения признаков реакции (слабые и транзиторные проявления не требуют медикаментозной терапии или прерывания инфузии, тогда как реакции средней тяжести и тяжелые требуют симптоматического лечения и прерывания инфузии);
- для предотвращения инфузионных реакций пациенту до начала инфузии ввести антигистаминные ЛС и парацетамол (оборудование и медикаменты для экстренного лечения — глюкокортикостероиды, эпинефрин, парацетамол, антигистаминные ЛС — должны быть готовы для немедленного применения);
- учитывать, что пациенты с отсутствием толерантности к метотрексату или к другим иммунодепрессантам (в т.ч. азатиоприну, 6-меркаптопурину), и прервавшие их прием до или в течение применения инфликсимаба, более подвержены риску образования антител;
- учитывать, что инфликсимаб может снижать иммунный ответ и предрасполагать пациента к развитию оппортунистических инфекций вследствие угнетения ФНО- $\alpha$  (пациенты с манифестными инфекциями и абсцессами должны быть излечены до начала терапии), а также относительный дефицит ФНО- $\alpha$ , вызванный анти-ФНО те-

рапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных пациентов (крайне редко);

- в случае развития у пациента тяжелой инфекции или сепсиса, волчаночного синдрома и определения антител к ДНК прекратить лечение.

После окончания лечения грудное вскармливание разрешается не ранее чем через 6 мес.

Элиминация инфликсимаба происходит в течение 6 мес, пациент в течение этого периода должен находиться под наблюдением врача.

Повторное применение ЛС через 2—4 года после введения последней дозы может сопровождаться развитием аллергических реакций замедленного типа. Риск развития этих реакций в интервале 15 нед—2 года неизвестен, поэтому проведение повторного лечения с интервалом более 15 нед не рекомендуется.

**С осторожностью назначают:**

- при беременности;
- при кормлении грудью;
- пациентам в возрасте до 17 лет.

## Побочные эффекты

### Аллергические реакции:

- миалгия и/или артралгия с лихорадкой;
- крапивница;
- зуд;
- отек лица, губ, кистей;
- дисфагия;
- головная боль.

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- диспепсия;
- запор;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- хейлит;

- дивертикулит;
- нарушение функции печени;
- холецистит.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- депрессия;
- психоз;
- тревожность;
- амнезия;
- апатия;
- нервозность;
- сонливость.

### Со стороны ССС:

- приливы;
- повышение или снижение АД;
- обмороки;
- петехии;
- тромбоз;
- брадикардия;
- сердцебиение;
- спазм сосудов;
- цианоз;
- нарушение периферического кровообращения;
- аритмия.

### Со стороны мочевыделительной системы:

- инфекции мочевыводящих путей;
- пиелонефрит.

### Со стороны системы кроветворения:

- анемия;
- лейкопения;
- лимфоаденопатия;
- лимфоцитоз;
- лимфопения;
- нейтропения;
- тромбоцитопения.

### Со стороны органов чувств:

- конъюнктивит;
- кератоконъюнктивит;
- эндофтальмит.

### Со стороны кожных покровов и подкожножировой клетчатки:

- уртикарии;
- потливость;

- сухость кожи;
- онихомикоз;
- экзема;
- себорея;
- рожа;
- бородавки;
- фурункулез;
- периорбитальный отек;
- гиперкератоз;
- нарушение пигментации кожи;
- алопеция;
- буллезная сыпь;
- флегмона.

**Со стороны дыхательной системы:**

- инфекции верхних дыхательных путей;
- бронхит;
- пневмония;
- одышка;
- синусит;
- носовое кровотечение;
- бронхоспазм;
- плеврит.

**Другие реакции:**

- образование аутоантител;
- волчаночный синдром;
- усталость;
- боль в груди;
- отек;
- приливы;
- инфузионный синдром;
- вирусная инфекция (грипп; герпес);
- абсцесс;
- сепсис;
- бактериальная и грибковая инфекции.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Метотрексат	Снижение образования антител к инфликсимабу и повышение его концентрации в плазме

**Синонимы**

Ремикейд (США)

## Итраконазол (Itraconazole)

Другие ЛС

**Формы выпуска**

Капс. 0,1 г

Р-р орал. 10 мг/мл

**Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе**

Противогрибковое ЛС. Азол.

**Антимикробная активность**

**Активен** в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), дрожжевых грибов *Candida* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), плесневых грибов (*C. neoformans*, *Aspergillus*, *Histoplasma* spp., *P. brasiliensis*, *S. schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium*, *B. dermatidis*). Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов.

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь достаточно полно **всасывается** из ЖКТ. Обладает высокой биодоступностью, которая снижается при почечно-печеночной недостаточности, СПИДе, нейтропении, после трансплантации органов.

Максимальные концентрации в крови определяются через 3—4 ч. Стационарные концентрации в плазме при длительном применении создаются через 1—2 нед. и составляют при приеме 100 мг 1 р/сут 0,4 мг/л; при приеме 200 мг 1 р/сут — 1,1 мг/л, 200 мг 2 р/сут — 2 мг/л. Связывается с белками плазмы — 99,8%.

Проникает в ткани и органы, содержится в секрете слюнных и потовых желез. Концентрация итраконазола в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2—3 раза превышает его концентрацию в плазме; в тканях, содержащих кератин, — в 4 раза.

Терапевтическая концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2—4 нед после прекращения 4-недельного курса лечения. Терапевтическая концентрация в кератине ногтей достигается через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после окончания 3-месячного курса лечения. Низкие концентрации определяются в сальных и потовых железах кожи. **Метаболизируется** в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. активного (гидроксиитраконазола).

**Выведение:** почками в течение 1 нед (35% в виде метаболитов, 0.03% — в неизмененном виде) и через кишечник (3—18% в неизмененном виде).  $T_{1/2}$  — 1—1,5 дня.

### Показания

- Микозы кожи, слизистой полости рта и глаз, тропический микоз.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикоз, вызванный дерматофитами и/или дрожжами.
- Системный аспергиллез.
- Кандидоз.
- Криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит).
- Гистоплазмоз.
- Споротрихоз.
- Паракокцидиоз, бластомикоз.
- Отрубевидный лишай.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, сразу после приема пищи, капсулы проглатывают целиком.

При поражении ногтей на ногах (независимо от наличия поражения ногтей на руках) проводят 3 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. При поражении ногтей только на руках проводят 2 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед.

Эффективность лечения оценивается через 2—4 нед после прекращения тера-

пии (при микозах), через 6—9 мес — при онихомикозах (по мере смены ногтей).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

**Во время лечения следует:**

- учитывать, что у пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропенией) может потребоваться увеличение дозы;
- пациентам с циррозом печени и/или почечной недостаточностью итраконазол назначать под контролем его концентрации в плазме и только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск поражения печени;
- при приеме более 1 мес контролировать функции печени;
- женщинам репродуктивного возраста использовать адекватные методы контрацепции;
- при развитии нарушения функции печени или периферической нейропатии отменить итраконазол.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при циррозе печени;
- с хронической почечной недостаточностью.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- диспепсия;
- тошнота;
- абдоминальные боли;
- анорексия;
- рвота;
- запоры;
- повышение активности печеночных трансаминаз;

- гепатит;
- холестатическая желтуха.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- периферические нейропатии.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- кожный зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

**Другие реакции:**

- алопеция;
- дисменорея;
- гипокалиемия;
- утомляемость;
- окрашивание мочи в темный цвет;
- гиперкреатининемия;
- отечный синдром.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
H <sub>2</sub> -блокаторы	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)
Антациды	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)

Группы и ЛС	Результат
Индукторы микросомального окисления в печени (рифампицин, фенитоин)	Снижение биодоступности итраконазола
Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450 3A (ритонавир, индинавир, кларитромицин)	Увеличение биодоступности итраконазола
ЛС, метаболизирующиеся с участием ферментов типа цитохрома 3a (терфенадин, астемизол, цизаприд; мидазолам, триазолам (для перорального приема), непрямые антикоагулянты, циклоспорин А, дигоксин, метилпреднизолон, варфарин, БМКК типа дигидропиридина, хинидин, такролимус и винкристин)	Усиление и удлинение эффекта итраконазола
Холинолитики	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)

**Синонимы**

Ирунин (Россия), Итрамикол (Россия), Каназол (Югославия), Орунгал (Бельгия), Румикоз (Россия)

# К

## Кальция карбонат/ магния карбонат (Calcium carbonate/ magnesium carbonate)

Антациды

### Формы выпуска

Табл.

Табл. жев.

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Комбинированный антацидный препарат (невсасывающийся).

### Механизм действия

Оказывает антацидное действие, нейтрализуя соляную кислоту в желудке (при этом выделяется углекислый газ). Также см. "Кальция карбонат", "Магния карбонат".

### Основные эффекты

- Быстро уменьшает кислотность желудочного сока, снижает его пептическую активность.
- Устраняет гастралгию и изжогу. Однако поскольку происходит выделение углекислого газа, то антацидное действие сопровождается вторичной гиперсекрецией.
- Также см. "Кальция карбонат", "Магния карбонат".

### Показания

- Острый гастрит.
- Хронический гастрит с повышенной и

нормальной секреторной функцией желудка (в фазе обострения).

- Острый дуоденит.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Симптоматические язвы различного генеза.
- Эрозии слизистой оболочки ЖКТ.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
- Гастралгия, изжога после избыточного употребления этанола, никотина, кофе, приема ЛС, погрешностей в диете.

### Способ применения и дозы

**Внутрь взрослым** по 2 таблетки (рассасывая одну за другой); при необходимости прием повторяют каждые 2 ч. Высшая суточная доза составляет 16 таблеток.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гиперкальциемия.
- ХПН.
- Миастения.

### Предостережения, контроль за терапией

- Препарат не предназначен для длительного применения.
- При назначении больным сахарным диабетом необходимо учитывать, что 1 таблетка содержит 475 мг сахарозы.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- диспепсия;

- диарея;
- вторичная гиперсекреция.

**Со стороны обмена веществ:**

- гипермагниемия (при дисфункции почек);
- гиперкальциемия (при дисфункции почек).

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Антибиотики тетрациклинового ряда	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (антибиотики тетрациклинового ряда следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Антихолинергические препараты	Усиление и удлинение действия, замедление опорожнения желудка
Барбитураты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (барбитураты следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Бета-адреноблокаторы	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (бета-адреноблокаторы следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Дикумариновые антикоагулянты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (дикумариновые антикоагулянты следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Препараты железа	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (препараты железа следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Салицилаты	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (салицилаты следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)

Группы и ЛС	Результат
Дифлунизал	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (дифлунизал следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Изониазид	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (изониазид следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Индометацин	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (индометацин следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Леводопа	Усиление эффекта
Налидиксовая кислота	Усиление эффекта
Сульфадиазин	Усиление эффекта
Фенитоин	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (фенитоин следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)
Хлорпромазин	Уменьшение абсорбции при одновременном применении (хлорпромазин следует применять за 2 ч до или через 2 ч после приема препарата)

**Синонимы**

Ренни (Франция), Тамс (Франция)

**Кальция карбонат  
(Calcium carbonate)**

Антациды

**Формы выпуска**

Табл. 250 мг

Табл. жев. 500 мг

Табл. шип. 500 мг; 4,2 г

**Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры**

Антацидное средство. Средняя соль угольной кислоты; белый порошок без запаха и вкуса, нерастворим в воде, рас-

творим в разведенных растворах соляной и азотной кислот с выделением углекислого газа.

### Механизм действия

Оказывает антацидное действие, нейтрализуя соляную кислоту в желудке (при этом образуется соль кальция хлорид и углекислый газ).

### Основные эффекты

- Уменьшает кислотность желудочного сока, действие развивается быстро.
- Содержащиеся ионы кальция также участвуют в формировании костной ткани, процессе свертывания крови, необходимы для поддержания стабильной сердечной деятельности, осуществления передачи нервных импульсов и др.
- Кальция карбонат нормализует электролитный баланс, ингибирует активность остеокластов и тормозит резорбцию костной ткани.

### Фармакокинетика

Приблизительно 1/5—1/3 часть перорально введенного препарата **всасывается** в тонком кишечнике; этот процесс зависит от присутствия витамина D, pH, особенностей диеты и наличия факторов, способных связывать кальций. Абсорбция кальция возрастает при его дефиците и использовании диеты бедной кальцием. В плазме около 45% находится в комплексе с белками. Около 20% **выводится** почками, остальное количество (80%) удаляется с содержимым кишечника.

### Показания

- Острый гастрит, хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка (в фазе обострения).
- Острый дуоденит.

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Симптоматические язвы различного генеза.
- Эрозии слизистой оболочки ЖКТ.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Изжога после избыточного употребления этанола, никотина, кофе, приема ЛС, погрешностей в диете.

### Другие показания:

- остеопороз, рахит и кариес у детей (профилактика и лечение), остеопороз (климактерический и старческий), повышенная потребность в кальции (беременность, период лактации, период интенсивного роста детей и подростков);
- тетания;
- гипокальциемия (при повышенном выведении или пониженном всасывании, при длительном лечении глюкокортикоидами, гипопаратиреозе, почечной остеодистрофии);
- аллергические реакции (вспомогательное лечение).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** в качестве антацидного средства, запивая 200 мл воды, по 0,25—1 г 2—3 раза в сутки. Таблетку сначала следует разжевать, а затем проглотить; шипучую таблетку растворяют в стакане воды. Для профилактики остеопороза у взрослых — 0,06—1,2 г/сут.

Для профилактики и лечения рахита и кариеса у детей — 300—600 мг/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гиперкальциемия (гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, передозировка витамина D, костные метастазы).
- Гиперкальциурия.
- Нефролитиаз.
- ХПН.



- Тромбоз.
- Выраженный атеросклероз.
- Множественная миелома.
- Саркоидоз.
- Фенилкетонурия.

### Предостережения, контроль за терапией

- При длительном лечении необходимо контролировать содержание кальция в крови и моче.
- Большие дозы, особенно на фоне молочной диеты (часто рекомендуемой при язвенной болезни), могут обусловить гиперкальциемию или молочно-щелочной синдром.
- Препарат в виде таблеток, предназначенных для лечения и профилактики остеопороза, рахита и кариеса, не рекомендуется принимать в качестве антацидного средства.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- гастралгия;
- запор;
- метеоризм;
- тошнота;
- вторичное усиление желудочной секреции.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- алкалоз (при длительном применении в высоких дозах).

### Передозировка

**Симптомы:** гиперкальциемия или молочно-щелочной синдром (при дозе более 2000 мг кальция/сут) — головная боль, слабость, нарушение аппетита (вплоть до анорексии), тошнота, рвота, запор, боль в животе, жажда, полиурия, вялость, боль в мышцах и суставах, нарушение сердечного ритма, поражение почек.

**Лечение:** промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия, включая поддержание жизненно важных функций.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Другие ЛС	Замедление абсорбции других ЛС (интервал между их приемами должен быть не менее 2 ч)
Тиазидные диуретики	Усиление гиперкальциемии

### Синонимы

Аддитива кальций (Польша), Витакальцин (Словацкая Республика), Кальпримум (Франция), Кальция карбонат осажженный (Россия), Упсавит кальций (Венгрия)

## Касторовое масло (Castor oil)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

*Капс. 500 мг; 1 г*

*Масло для приема внутрь*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Слабительное средство растительного происхождения.

### Механизм действия

При приеме внутрь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки в присутствии желчи гидролизуетс под влиянием липазы с образованием рициноловой кислоты, которая вызывает раздражение рецепторов кишечника на всем его протяжении, нарушает транспорт ионов и задерживает всасывание воды. Это приводит к повышению моторики кишечника и ускоряет его опорожнение. Оставшееся масло облегчает продвижение каловых масс по толстой кишке.

## Основные эффекты

- Оказывает слабительное действие, наступающее через 2—6 ч.
- Вызывает также рефлекторное сокращение миометрия.

## Показания

- Острые запоры.
- Отравления.
- Пищевые токсикоинфекции.
- Для очищения кишечника перед диагностическими процедурами.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым по 15—30 г 1 р/сут (за 2—6 ч до диагностической процедуры), детям — 5—15 г 1 р/сут.

## Противопоказания

- Хронические запоры.
- Острые воспалительные заболевания кишечника (в т.ч. аппендицит).
- Боли в животе неясного генеза.
- Кишечные, маточные кровотечения.
- Острый и хронический гломерулонефрит.
- Тубулоинтерстициальный нефрит.
- Отравления жирорастворимыми ядами (в т.ч. бензином, четыреххлористым углеродом).
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст до 12 лет.

## Предостережения, контроль за терапией

- Препарат не следует применять в педиатрии в связи с высокой чувствительностью кишечника детей к раздражающим веществам и опасностью обезвоживания.
- Не рекомендуется принимать одновременно с экстрактом мужского папоротника.
- В качестве слабительного средства препарат не применяют более 3 сут.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- боль в животе;
- тошнота;
- при многократном применении возможны нарушение пищеварения, энтероколит.

### Другие эффекты:

- прилив крови к органам малого таза;
- при многократном применении возможно привыкание.

## Синонимы

Касторовое масло (Россия), Касторовое масло (Венгрия), Касторовое масло (Беларусь)

## Кетоконазол (Ketoconazole)

Другие ЛС

## Формы выпуска

Табл. 0,2 г

Крем 20 мг/г

Мазь 2%

Шампунь 20 мг/г

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Противогрибковое ЛС. Азол.

## Антимикробная активность

**Активен** в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, диморфных грибов и эумицетов, возбудителей системных микозов.

Ингибирует синтез эргостерина и липидов мембраны (ТГ и фосфолипидов), необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибы теряют способность к образованию нитей и колоний), нарушает проницаемость клеточной стенки.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо **всасывается** (особенно в кислой среде желудка); при

наружном применении практически не всасывается. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. **Связывается** с белками и эритроцитами. Проникает в спинномозговую жидкость.

**Метаболизирует** в печени.  $T_{1/2}$  составляет 2—4 ч. **Выводится** в неизмененном виде и в виде неактивных метаболитов: за 4 суток 70% принятой дозы (57% — с калом, 13% — с мочой).

### Показания

- Микозы кожи, волос и ногтей, вызванные дерматофитами и/или дрожжами (дерматофитоз, онихомикоз, кандидозная паронихия, разноцветный лишай, фолликулит, трихофитии).
- Микозы ЖКТ.
- Микозы глаз.
- Кожный лейшманиоз, себорейный дерматит, перхоть.
- Системные микозы (кандидоз, паракoccидиомикоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз).
- Грибковый сепсис.
- Вагинальный кандидоз.
- Микозы у пациентов с иммунодефицитом (профилактика).

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, во время еды.

**Наружно**, крем наносят на пораженный участок кожи, захватывая также на 2 см здоровые участки, шампунь — на пораженные участки кожи и волос, затем через 3—5 мин смывают водой.

Средняя продолжительность лечения кандидомикозов и плесневых микозов — 2—3 нед, дерматофитии — 2—6 нед, отрубевидного лишая — 2—3 нед, паховой эпидермофитии и себорейного дерматита — 2—4 нед.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острые заболевания печени.

- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

**Во время лечения следует:**

- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз (при попадании шампуня в глаза необходимо промыть их водой);
- для предотвращения синдрома "отмены" при совместном длительном местном лечении глюкокортикостероиды использовать утром, кетоконазол — вечером, с последующей постепенной отменой глюкокортикостероидов в течение 2—3 нед.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при снижении функции коры надпочечников и гипопаратиреоза;
- тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- токсический гепатит;
- транзиторное повышение уровня трансаминаз в крови.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- сонливость;
- фотофобия.

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожный зуд;
- артралгия;
- парестезии;
- гипертермия и др.

**Другие реакции:**

- гинекомастия;
- снижение либидо;
- олигоспермия;
- выпадение волос.

**При местном применении:**

- раздражение кожи;
- чувство жжения;
- контактный дерматит;
- при применении шампуня — местное раздражение кожи, зуд, чувство жжения;
- повышенная жирность или сухость волос;
- выпадение волос.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
H <sub>2</sub> -блокаторы	Снижение всасывания кетоконазола
Антациды	Снижение всасывания кетоконазола
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению	Ингибирование микросомального окисления одновременно назначаемых ЛС и повышение их концентрации
Пероральные контрацептивы	Одновременное назначение пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов вызывает кровотечения
Холинолитики	Снижение всасывания кетоконазола
Алкоголь	Не совместимы
Амфотерицин В	Ослабление действия амфотерицина В
Астемизол	Не совместимы
Дифенин	Усиление токсичности
Изониазид	Снижение концентрации кетоконазола в крови
Кортикотропин	Снижение стимулирующего действия кортикотропина на надпочечники
Рифампицин	Снижение концентрации кетоконазола в крови
Терфенадин	Не совместимы

**Синонимы**

Микозорал (Россия), Низорал (Бельгия), Ороназол (Словения)

## Кларитромицин (Clarithromycin)

Антибактериальные ЛС

**Формы выпуска**

Табл., п.о., 250 мг; 500 мг

Табл., п.о., ретард 500 мг

Пор. лиоф. д/ин 500 мг

Пор. д/сusp. орал. 1,5 г; 2,5 г; 125 мг/5 мл

Гран. д/сusp. орал. 125 мг/5 мл

**Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе**

Макролид.

**Антимикробная активность**

Кларитромицин обладает широким спектром действия и является одним из наиболее эффективных и распространенных макролидов.

**Высоко активен** в отношении аэробных грамположительных бактерий: стрептококков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), стафилококков (кроме MRSA), *Listeria spp.*, *B. pertussis*, *P. acnes*, *C. perfringens*; факультативных внутриклеточных микроорганизмов: *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*; грамотрицательных микроорганизмов: *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *N. meningitidis*, *B. burgdorferi*, анаэробов. Активен против некоторых простейших (*T. gondii*).

**Менее активен** в отношении *H. influenzae*, *Bacteroides spp.* (в отношении *B. fragilis* неактивен).

В концентрации, находящейся в пределах МПК, кларитромицин оказывает бактерицидное действие в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*.

**Фармакокинетика**

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность составляет 55%. Пиковая концентрация в плазме крови после перорального приема 500 мг достигается через 2—3 ч и составляет 1,77—1,89 мг/л. При регулярном приеме внутрь максимальное значение равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) неизменного ЛС и его метаболита через 2—3 суток в плазме составляет  $2,4 \pm 0,7$  и  $0,7 \pm 0,2$  мкг/мл со-

ответственно. Прием пищи замедляет всасывание, не влияя на  $C_{\max}$  и биодоступность. С белками плазмы связывается на 65—75%; при достижении плазменной концентрации выше 1 мкг/мл свободная фракция ЛС увеличивается. Концентрация кларитромицина в секретах (кроме слюны) и тканях значительно превышает сывороточную: в 39 раз в жидкости, выстилающей слизистую бронхов; в 8,8 раз в легочной ткани и перилимфе среднего уха; в 27,5 и 3,1 раза в слизистой бронхов и бронхиальном секрете соответственно; в 1,5 раза в синусах и в 33,1 раза в миндалинах. Однако наиболее высокие концентрации — в 471 и 16,4 раза превышающие сывороточные, — создаются в лизосомах альвеолярных макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитах. Тканевая тропность кларитромицина определяет и значительный объем распределения ( $V_d$ ), достигающий 3,5 л/кг. ЛС проходит через плацентарный, но не гематоэнцефалический барьер, попадает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  при приеме внутрь составляет 3,7 ч, возрастая с увеличением дозы.

Кларитромицин подвергается **биотрансформации** в печени с участием ферментов системы цитохрома P450; при этом образуются 8 метаболитов. Примерно 25% ЛС метаболизируется в 14-гидроксикларитромицин, определяющий антигемофильную активность ЛС, снижение которой можно наблюдать при значительном нарушении функции печени.

Продукты метаболизма и минимальная часть неизмененного ЛС элиминируется с желчью. Содержание активного ЛС в кале чаще незначительно, но может достигать 500 мг/кг, соответствуя концентрации телитромицина и других макролидов. Кларитромицин является единственным из макролидов, создающих клинически значимые концентрации в

моче: через почки **выводится** 20—40% неизмененного ЛС и 10—15% в виде 14-гидроксикларитромицина.

## Показания

- Инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких).
- *H. pylori*-ассоциированная патология (язвенная болезнь, хронический гастрит, неязвенная диспепсия).
- Урогенитальные инфекции: уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции.
- МАС инфекции при СПИДе (лечение и профилактика).
- Муковисцидоз (средство комбинированной терапии).

Используется при непереносимости или неэффективности  $\beta$ -лактамов или фторхинолонов:

- Инфекции верхних дыхательных путей (острый и хронический синусит, средний отит, острый стрептококковый тонзиллофарингит).
- Инфекции периодонта.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (вызванные *S. aureus* и *S. pyogenes*).

Исследуемые показания:

- Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.
- Бронхиальная астма.

## Способ применения и дозы

**Внутрь**, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Детям назначается в виде суспензии.

**Продолжительность лечения** составляет 5—14 дней; при тяжелом течении инфекций или в случае затруднения перорального применения — общая длительность курса 10 дней. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г.

**Детям** назначается в виде суспензии в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 500 мг. Длительность курса лечения — 7—10 дней.

У пациентов с почечной недостаточностью, при КК менее 30 мл/мин — 250 мг в сутки (однократно), при тяжелых инфекциях — по 250 мг 2 р/сут. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы — 14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Возраст до 6 мес.
- Беременность и грудное вскармливание.
- Одновременный прием цизаприда, пимозида, терфенадина, линкосамидов, хлорамфеникола.

### Предостережения, контроль за терапией

- Коррекция доз при выраженной почечной недостаточности (снижение КК до 30 мл/мин и менее) требует двукратного уменьшения дозы или интервала введения.
- Контроль ЭКГ при одновременном назначении с ЛС, удлиняющими интервал QT, при наличии желудочковых аритмий.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при почечной и/или печеночной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- крапивница;
- синдром Стивенса—Джонсона и др. анафилактоидные реакции.

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- боли в области живота;
- диарея;

- псевдомембранозный колит;
- стоматит;
- глоссит;
- увеличение активности ферментов печени;
- холестатическая желтуха.

#### Со стороны органов чувств:

- шум в ушах;
- изменение вкуса.

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль;
- беспокойство;
- страх;
- бессонница;
- ночные кошмары.

#### Со стороны системы кроветворения:

- тромбоцитопения (необычные кровотечения; кровоизлияния) — редко.

### Передозировка

**Симптомы:** нарушение функции ЖКТ, головная боль, спутанность сознания.

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС, метаболизирующиеся в печени при участии ферментов цитохромного комплекса Р450	Увеличение концентрации в крови ЛС
Зидовудин	Снижение всасывания зидовудина (между применением ЛС необходим интервал не менее 4 ч)
Пимозид	Не совместимы при одновременном применении
Терфенадин	Не совместимы при одновременном применении
Цизаприд	Не совместимы при одновременном применении

### Синонимы

Биноклар (Бангладеш), Клабакс (Индия), Клацид (Франция, Италия), Клацид СР (Великобритания), Фромилид (Словения)

## Колестирамин (Colestyramine)

Противодиарейные ЛС

### Формы выпуска

Капс. 250 мг

Сусп. 250 мг / 5 мл

Табл. 100 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Гиполипидемическое средство, секвестрант желчных кислот. Сополимер стирола и дивинилбензола, содержащий четвертичные аммониевые группы (в виде гидрохлорида).

### Механизм действия

Из ЖКТ не всасывается и пищеварительными ферментами не разрушается, но уменьшает всасывание желчных кислот и холестерина в кишечнике, связывая в тонкой кишке желчные кислоты с помощью четвертичных аммониевых группировок с образованием комплексов, выводящихся с калом. Повышает (компенсаторно) синтез желчных кислот из холестерина в печени с увеличением в ней числа ЛПНП-рецепторов, снижает содержание ЛПНП, холестерина и желчных кислот в плазме.

### Основные эффекты

- Оказывает гипохолестеринемическое, комплексобразующее действие, снижает уровень ЛПНП в плазме. Уменьшает отложение холестерина и желчных кислот в коже и зуд у больных с неполной обструкцией желчевыводящих путей.
- Терапевтический эффект проявляется в течение первого месяца. Для его под-

держания необходимо длительное лечение. Продолжительное применение может нарушать пищеварение (снижает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е, К), провоцировать кровоточивость (гипопротромбинемия) и снижать содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах.

### Фармакокинетика

После приема внутрь не всасывается из ЖКТ, выводится с фекалиями.

### Показания

- Гиперлипотеинемия IIa типа (повышение содержания в плазме ЛПНП).
- Зуд у больных с частичной обструкцией желчевыводящих путей.

#### Другие показания:

- профилактика атеросклероза и его осложнений (в т.ч. ИБС, инфаркта миокарда).

### Способ применения и дозы

**Внутри** взрослые принимают перед приемом пищи 4—24 г/сут, растворяя в 60—80 мл жидкости (вода, сливки, сок) до образования однородной суспензии; принимают через 10 мин после растворения.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Непроходимость желчевыводящих путей.
- Фенилкетонурия.
- Беременность (и подозрение на нее).
- Период лактации.

### Предостережения, контроль за терапией

- Во время лечения необходимо проводить контроль содержания холестерина, триглицеридов и протромбина. Употреблять повышенное количество жидкости.

- При гипопротромбинемии вводят витамин К<sub>1</sub>; при снижении концентрации в плазме фолиевой кислоты — фолиевую кислоту.

#### Следует принимать с осторожностью:

- пациентам пожилого возраста (старше 60 лет).

## Побочные эффекты

### Со стороны пищеварительной системы:

- абдоминальные боли;
- тошнота, рвота, метеоризм, изжога;
- снижение аппетита;
- запор (реже диарея);
- стеаторея;
- мальабсорбция;
- панкреатит;
- геморроидальное кровотечение;
- кровотечения из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты (при длительном применении).

### Другие эффекты:

- головокружение, головная боль;
- кожные высыпания;
- повышение либидо;
- при длительном применении — гипопротромбинемия, гиперхлоремический ацидоз.

## Передозировка

**Симптомы:** основная вероятная опасность — непроходимость ЖКТ.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Витамины А, D, Е, К	Снижение усвоения этих жирорастворимых витаминов
Непрямые антикоагулянты	Нарушение их всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять эти ЛС через 4–6 ч после приема колестирамина)
Тетрациклины	Нарушение их всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять эти ЛС через 4–6 ч после приема колестирамина)

Группы и ЛС	Результат
Тиазиды	Нарушение их всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять эти ЛС через 4–6 ч после приема колестирамина)
Активный метаболит мофетина — микофенолат	Уменьшение его концентрации в плазме
Дигоксин	Нарушение всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять дигоксин через 4–6 ч после приема колестирамина)
Пенициллин G	Нарушение всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять пенициллин G через 4–6 ч после приема колестирамина)
Правастатин	Нарушение всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять правастатин через 4–6 ч после приема колестирамина)
Тироксин	Нарушение всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять тироксин через 4–6 ч после приема колестирамина)
Фенилбутазон	Нарушение всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять фенилбутазон через 4–6 ч после приема колестирамина)
Фенобарбитал	Нарушение всасывания из ЖКТ (рекомендуется применять фенобарбитал через 4–6 ч после приема колестирамина)

## Синонимы

Квестран (Италия), Колестир (Германия)

# Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол/ Триметоприм) (Co-trimoxazole, Sulfamethoxazole/ Trimethoprim

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Табл. детск. 120 мг

Табл. 480 мг, 960 мг (форте)

Сусп. орал. детск. 120 мг/5мл,



240 мг/5 мл

Р-р д/ин. 480 мг/5 мл

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Сульфаниламид, комбинированный с диаминопиридинами.

### Антимикробная активность

**Активен** в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, действует на простейших — пневмоцисты, токсоплазмы, плазмодии малярии. В связи с формированием резистентности к препарату отмечаются значительные колебания в степени чувствительности клинических видов и штаммов микроорганизмов.

**Наиболее активен** в отношении *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Yersinia* spp., *S. maltophilia*, *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *V. cholerae*, *M. catarrhalis*, *Pneumocystis carinii*.

**Менее активен** в отношении *Acinetobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Aeromonas*, *Brucella* spp., *B. abortus*, *B. mallei*, *B. pseudomallei*, *Legionella* spp., *C. trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp., *Isospora belli*, *I. natalensis*, *Cyclosporidium cayetanensis*, *C. parvum*.

**Не активен** в отношении *P. aeruginosa* (в отношении некоторых штаммов слабо активен), *Campylobacter* spp., анаэробных бактерий, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *M. tuberculosis*, *Leptospira*, *Borrelia*, *T. pallidum*, риккетсий, возбудителей микозов и вирусных инфекций.

### Фармакокинетика

Компоненты хорошо, быстро и практически полностью **всасываются** при приеме внутрь, обеспечивая максимальные концентрации в крови через 1—4 ч; равновесная концентрация в крови устанавливается через два-три дня после приема препарата с интервалом каждые 12 ч.

Оба компонента хорошо **проникают** в органы, ткани, биологические жидкости, равномерно распределяются в организме, обеспечивают высокие концентрации в моче и в легких (выше сывороточных), несколько меньшие — в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани простаты; проходят через гисто-гематические барьеры, создают высокие концентрации в СМЖ при воспалительных процессах в оболочках мозга, определяются в слюне, водянистой влаге глаза, интерстициальной жидкости, в грудном молоке. Имеют одинаковую скорость элиминации из крови ( $T_{1/2}$  = 10—12 ч), которая меньше у детей ( $T_{1/2}$  = 5—8 ч). Увеличивается при нарушении выделительной функции почек, у лиц пожилого возраста.

**Биотрансформируются** в печени, метаболиты не обладают антимикробным действием.

**Выводятся** в основном путем почечной экскреции, в неизмененном виде: сульфаметоксзол 50—70%, триметоприм — 10—30%; в незначительных количествах выводится с желчью и фекалиями.

### Показания

- Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, нокардиоз, актиномикоз, инфекция, вызванная *S. maltophilia*, сепсис и мелиоидоз (в комбинированной терапии с антибиотиками).
- Острые инфекции мочевыводящих путей: уретрит, цистит, пиелонефрит; простатит.
- Острый средний отит, острый синусит.

- Стафилококковые инфекции, вызванные метициллинрезистентными штаммами (обязательно в комбинации).
- Острые кишечные инфекции, шигеллез при условии чувствительных штаммов в регионе, гатроэнтериты, вызванные токсигенными штаммами кишечной палочки.
- Инфекции дыхательных путей: обострение хронического бронхита.
- Острая неосложненная гонорея.
- Мягкий шанкр.
- Венерическая лимфогранулема (хламидийная инфекция).
- Тропическая паховая гранулема (возбудитель — *Calymatobacterium granulomatis*).
- Холера (в комбинированной терапии).
- Брюшной тиф и паратифы (при чувствительности к препарату более 80% штаммов в регионе).
- Фурункулез, пиодермия.
- Острый бруцеллез (в комбинированной терапии).
- Токсоплазмоз (более эффективно сочетание сульфадиазина с триметопримом).
- Лекарственно-устойчивая малярия, вызванная *P. falciparum*.
- Легочный гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла (этиология этих заболеваний неизвестна).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым по 960 мг (2 таблетки) каждые 12 ч, запивая полным стаканом воды, во время лечения потреблять достаточное количество жидкости, не пропускать прием очередной дозы.

**В/в**, взрослым при тяжелых инфекциях по 10—20 мл (960—1920 мг) после разведения в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций или в 250 мл 5% раствора глюкозы, инфузионно, капельно в течение 1,5—2 ч, 2 р/сут, 3—5 дней с переходом на прием внутрь.

**Средняя суточная доза** для взрослых и детей старше 12 лет: 960 мг (2 таблетки) 2 р/сут (всего в сутки 1600 мг сульфаметоксазола и 320 мг триметоприма).

**Средняя суточная доза** для детей: 2—6 мес — 120 мг 2 р/сут или по 2,5 мл суспензии 2 р/сут; 6 мес—5 лет — по 240 мг 2 р/сут или по 5 мл суспензии 2 р/сут; 6—12 лет — по 480 мг 2 р/сут или по 10 мл суспензии 2 р/сут.

При клиренсе креатинина 15—25 мл/мин применять взрослым в средних дозах 3 дня, затем — половину суточной дозы; при менее 15 мл/мин (если нет альтернативы) — 1/2 средней дозы на фоне гемодиализа.

**Максимальная разовая доза** (при лекарственно-устойчивой малярии): 1920 мг (1,92 г — 4 табл.).

**Максимальная суточная доза** (при пневмоцистной пневмонии): 75—100 мг/кг сульфаметоксазола и 15—20 мг/кг триметоприма в 4 приема.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к сульфаниламидам и диаминопиримидинам.
- Недостаточность функции почек и печени.
- Заболевания кроветворной системы, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Дети до 2 мес (прием внутрь), до 6 мес (парентеральное введение). Исключение — применение у новорожденных и детей первых месяцев жизни для профилактики или лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза.

### Предостережения, контроль за терапией

- При появлении кожно-аллергических реакций, кашля, артралгий — отменить препарат.

- Применять с осторожностью у больных с дефицитом фолиевой кислоты.
- Во время лечения принимать не менее 2 л жидкости в сутки.
- Во время лечения избегать солнечного и УФ-облучения (риск фотодерматоза).
- Иметь в виду, что риск нежелательных реакций выше у больных СПИДом.
- Одновременное с ко-тримоксазолом применение фолиевой кислоты повышает риск развития резистентности к препарату у *P. carinii*.
- Не применять для лечения тонзиллитов и фарингитов, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (регистрируется высокая частота резистентности к ко-тримоксазолу, нет гарантии элиминации возбудителя из очага инфекции). Нецелесообразно назначение препарата при пневмококковой пневмонии (высокий процент устойчивых штаммов).

## Побочные эффекты

### Аллергические:

- крапивница;
- сыпь;
- кожный зуд;
- синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла;
- аллергический миокардит;
- отек Квинке;
- гиперемия склер;
- повышение температуры тела.

### Фотодерматоз.

### Со стороны ЖКТ:

- повышение уровня трансаминаз и билирубина;
- гепатит (холестатический; некротический);
- панкреатит;
- глоссит;
- стоматит;
- псевдомембранозный колит (очень редко).

### Со стороны кроветворной системы:

- анемии и цитопении различного типа.

### Со стороны мочевыводящей системы:

- кристаллурия;
- недостаточность функции почек;
- интерстициальный нефрит;
- нефропатия с олигурией и анурией.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- депрессия;
- слабость;
- периферические невриты;
- асептический менингит.

### Другие реакции:

- гиперкалиемия;
- гипонатриемия.

## Передозировка

**Симптомы:** потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, сонливость, гематурия, кристаллурия, панцитопения (длительные курсы, хроническая передозировка).

**Лечение:** отмена препарата, промывание желудка, введение большого количества жидкости, коррекция электролитных нарушений, при миелотоксическом эффекте — препараты фолиевой кислоты; при необходимости — гемодиализ, но его эффективность ограничена.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Повышение активности и токсичности
Непрямые антикоагулянты	Повышение активности и токсичности
НПВС	Повышение активности и токсичности
Пероральные контрацептивы	Маточные кровотечения, снижение эффективности контрацепции
Противодиабетические (производные сульфаниламочевина)	Повышение активности и токсичности
Анестезин	Снижение активности
Аскорбиновая кислота (высокие дозы)	Риск кристаллурии

Группы и ЛС	Результат
Варфарин	Снижение свертываемости крови, риск кровотечений
Метенамин (уротропин)	Риск кристаллурии
Новокаин	Снижение активности
Пириметамин	Повышение токсичности

Возможно сочетание с другими анти-микробными ЛС, в частности, с антианаэробными средствами, с антимикотиками и противовирусными средствами.

## Синонимы

Бактрим (Швейцария), Берлоцид (Германия), Би-Септин (Нидерланды), Бикотрим (Индия), Бисептин (Франция), Бисептол (Польша), Брифесептол (Россия), Гросептол (Польша), Двасептол (Россия), Дуо-Септол (Польша), Котримфарм 480 (Мальта), Котримол (Индия), Ориприм (Индия), Ранкотрим (Индия), Септрим (Великобритания), Суметролим (Венгрия), Циплин (Индия)

# Л

## Ламивудин (Lamivudine)

ЛС для лечения и профилактики  
вирусных гепатитов

### Формы выпуска

Табл., п.о., 100 мг; 150 мг

Р-р перорал. 5 мг/мл; 10 мг/мл

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Аналоги нуклеотидов. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

### Антимикробная активность

**Активен** в отношении клинических штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Обладает более высоким, чем зидовудин, терапевтическим индексом *in vitro* (слабее, чем зидовудин, угнетает клетки-предшественники костного мозга, а также оказывает менее выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии).

Потенциально ингибирует репликацию вируса гепатита В, препятствуя проявлению активности обратной транскриптазы.

Селективно ингибирует репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*. Проникает в клетки, индуцированные вирусом, переходит в активную форму — ламивудин 5-трифосфат, которая является слабым ингибитором РНК- и ДНК-зависимой ак-

тивности обратной транскриптазы ВИЧ. Ингибирует альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы. Не нарушает метаболизм клеточных дезоксирибонуклеотидов, обладая слабым влиянием на содержание ДНК.

Устойчивые штаммы вируса появляются через 12 нед монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184-м положении обратной транскриптазы изолейцина на валин.

### Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ; **биодоступность** у взрослых и подростков — 80—85%, у детей — 60—68%. Максимальная концентрация в крови определяется через 1 ч и составляет после перорального приема 4 мг/кг/сут — 175 мг/л. При отсутствии пищи в желудке замедляет всасывание, однако значительного влияния на биодоступность не оказывает).

**Связывание** с белками плазмы — 35%; на поверхности эритроцитов адсорбируется до 57% дозы.

**Объем распределения** — 1,3 л/кг. **Проникает** в ЦНС и спинномозговую жидкость через 2—4 ч после перорального приема. У детей концентрация в спинномозговой жидкости составляет 10—17% от концентрации в сыворотке крови.

Подвергается незначительному (5%) **метаболизму** в печени с образованием неактивного транссульфоксид метаболита.

Метаболизируется внутри клеток в 5-трифосфат, внутриклеточный  $T_{1/2}$  которого — 10,5—15,5 ч.

$T_{1/2}$  в крови — 5—7 ч.

**Выводится** почками — 70% в неизменном виде (путем секреции в канальцах), печенью — 10%. Выведение снижается при хронической почечной недостаточности.

У детей от 3 мес до 12 лет концентрации в плазме ниже, чем у взрослых.

### Показания

- Прогрессирующая ВИЧ-инфекция у взрослых и детей (для раствора для внутреннего применения 10 мг/мл и таблеток 150 мг).
- Хронический вирусный гепатит В на фоне репликации вируса (для раствора для внутреннего применения 5 мг/мл и таблеток 100 мг).

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Ламивудин в форме раствора для приема внутрь применяется для лечения детей и тех пациентов, которые не могут принимать ЛС в форме таблеток. При нарушении функции почек рекомендуется следующий **режим дозирования** ламивудина:

**У детей от 3 мес до 12 лет** с нарушением функции почек дозу рассчитывают по схеме.

При обострении хронического вирусного гепатита взрослым и подросткам (16 лет и старше) на фоне умеренной и тяжелой степени хронической почечной недостаточности рекомендуется следующий режим дозирования.

Если требуется назначение дозы менее 100 мг, показано применение ЛС в виде раствора для приема внутрь.

Данные о пациентах, находящихся на гемодиализе (сеансы диализа 2—3 р/нед продолжительностью не менее 4 ч), показывают, что после первоначального снижения дозы в соответствии с КК, в дальнейшем на протяжении всего периода гемодиализа дополнительной коррекции дозы не требуется.

При печеночной недостаточности и компенсированной функции почек коррекция дозы ламивудина не требуется.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль за терапией

#### Во время лечения следует:

- контролировать картину периферической крови: 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес терапии, затем — 1 р/мес (гематологические изменения появляются через 4—6 нед от начала терапии: анемия и нейтропения чаще развиваются у пациентов, получающих большие дозы, с запущенной ВИЧ-инфекцией при сниженном резерве костного мозга до начала терапии, нейтропенией, анемией, дефицитом витамина В<sub>12</sub>);
- при снижении содержания гемоглобина более чем на 25% или уменьшении числа нейтрофилов более чем на 50% по сравнению с исходным контроль исследования анализов крови проводить чаще;
- контролировать уровень АЛТ, АСТ, амилазы, липазы, ТГ в сыворотке крови;
- у пациентов с нарушением функции почек проводить мониторинг показателей уровня азота мочевины, креатинина в сыворотке крови;
- помнить, что у пациентов на фоне терапии могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции;
- учитывать, что антиретровирусная терапия не предотвращает передачу ВИЧ при половом контакте и через инфицированную кровь;
- учитывать, что при возникновении устойчивости к ламивудину у зидовудин-устойчивых штаммов вируса мо-

жет вновь появиться чувствительность к зидовудину;

- при продолжительной терапии идентифицировать субпопуляции вируса гепатита В (YMDD штамм) со сниженной чувствительностью к нему (иногда эта разновидность вируса может вызывать обострение гепатита);
- у пациентов с сочетанной ВИЧ- и вируса гепатита В инфекцией, которые уже получают или будут получать антиретровирусную терапию, включающую и ламивудин, применять дозу ламивудина, обычно назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции;
- предупредить пациентов, что терапия не снижает риск передачи гепатита В другим людям (необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности);
- знать, что каждая доза раствора для приема внутрь (100 мг = 20 мл) содержит 4 г сахарозы;
- учитывать, что ламивудин проникает через плаценту и его концентрация в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможном риске самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности, в связи с чем не рекомендуется назначать ламивудин в I триместре беременности. Если беременность наступила во время лечения ламивудином, то следует иметь в виду, что после отмены ЛС может развиваться обострение гепатита В.

Применение ламивудина при беременности во II и III триместре возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

На основании экспериментальных данных предполагается, что концентрация ламивудина в женском грудном молоке

не оказывает токсического действия на детей при грудном вскармливании.

**Прекращение терапии** у пациентов с хроническим гепатитом возможно при нормальных показателях иммунитета после достижения HBeAg и/или HBsAg сероконверсии. Отмена также возможна при неэффективности дальнейшего лечения (признаки обострения гепатита). Прекращение терапии не рекомендуется при наличии признаков печеночной недостаточности. В настоящее время недостаточно данных по сохранению длительной сероконверсии после отмены ламивудина.

После прекращения лечения необходимо периодически наблюдать за общим состоянием пациентов, а также контролировать показатели функциональных печеночных проб (уровень АЛТ и билирубина) на протяжении 4 мес для выявления признаков возможного обострения гепатита; в дальнейшем пациентов следует наблюдать по показаниям. В настоящее время нет убедительных данных об эффективности повторного лечения ламивудином тех пациентов, у которых после прекращения курса терапии возникло обострение гепатита.

#### **С осторожностью назначать пациентам:**

- при почечной недостаточности;
- панкреатите (в т.ч. в анамнезе);
- периферической нейропатии (в т.ч. в анамнезе);
- беременности;
- кормлении грудью.

### **Побочные эффекты**

#### **Со стороны ЖКТ:**

- дискомфорт и боли в животе;
- тошнота;
- рвота и диарея;
- панкреатит;
- молочнокислый ацидоз, сопровождающийся выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени;

- изменение лабораторных показателей (повышение уровня АЛТ, сочетающегося с гипербилирубинемией и/или с признаками печеночной недостаточности).

#### Со стороны ЦНС:

- общее недомогание;
- повышенная утомляемость;
- головная боль;
- головокружение;
- бессонница;
- периферическая нейропатия (парестезии — ощущение покалывания, жжения, онемения и боль в кистях, руках, стопах или ногах — чаще всего у детей).

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь и др.

#### Со стороны дыхательной системы:

- кашель;
- развитие инфекций дыхательных путей;
- гриппоподобный синдром.

#### Со стороны системы кроветворения:

- нейтропения;
- лейкопения;
- анемия.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- артралгия.

#### Другие реакции:

- гипертермия;
- потливость;
- алоpecia (редко).

### Передозировка

**Симптомы:** специфических симптомов передозировки ламивудина не выявлено.

**Лечение:** промывание желудка, назначение активированного угля, контроль состояния пациента и проведение стандартной поддерживающей терапии. Для выведения ламивудина возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС против ВИЧ (особенно зидовудин)	Синергизм в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток
Сульфаниламиды	Повышение риска развития панкреатита
Дапсон	Повышение риска развития периферической нейропатии
Диданозин	Повышение риска развития панкреатита, периферической нейропатии
Залцитабин	Ингибирование внутриклеточного фосфорилирования залцитабина при сочетании применении (не рекомендуется комбинация этих ЛС)
Зидовудин	Увеличение длительности действия зидовудина на 13% и умеренное (на 28%) увеличение $C_{max}$
Изониазид	Повышение риска развития периферической нейропатии
Пентамидин	Повышение риска развития панкреатита
Ретровир	Замедление появления зидовудин-устойчивых штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию
Ставудин	Повышение риска развития периферической нейропатии
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	Повышение концентрации ламивудина в плазме приблизительно на 40% (при отсутствии почечной недостаточности необходимости в снижении его дозы нет)
Этанол	Повышение риска развития панкреатита

### Синонимы

Зеффикс (Великобритания) — только для лечения гепатита В, Эпивир ТриТи Си (Великобритания) — только для лечения ВИЧ-инфекции





**Ланзап®  
(Lanzap®)**

**Dr Reddy's Laboratories Ltd  
(Индия)**

---

Лансопрозол (Lansoprazole)  
Ингибиторы протонной помпы

### Химическое название

2-[[[3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксид)-2-пиридил]метил]сульфинил]бензи-  
мидазол

### Формы выпуска

Капсулы №10 по 30 мг лансопрозола.  
10 капсул в блистере. В упаковке 20 капсул.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Рефлюкс-эзофагит, эрозивно-язвенный эзофагит.
- Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом НПВП, стрессовые язвы.
- Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (в составе комплексной терапии).
- Синдром Золлингера—Эллисона.

### Способ применения и дозы

#### Внутрь.

**Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения:** по 30 мг/сут в течение 2—4 нед (в резистентных случаях до 60 мг/сут).

**Язвенная болезнь желудка в фазе обострения и эрозивно-язвенный эзофагит:** по 30—60 мг/сут в течение 4—8 нед.

**Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, вызванные приемом НПВП:** 30 мг/сут в течение 4—8 нед.

**Эрадикация *Helicobacter pylori*** — по 30 мг 2 р/сут в течение 7—14 дней в сочетании с антибактериальными средствами.

**Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки:** по 30 мг/сут.

**Противорецидивное лечение рефлюкс-эзофагита:** 30 мг/сут в течение длительного времени (до 6 мес).

**Синдром Золлингера—Эллисона** — доза подбирается индивидуально до достижения уровня базальной секреции менее 10 ммоль/час.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Злокачественные новообразования ЖКТ.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Возраст до 18 лет.

**С осторожностью применять** при печеночной и/или почечной недостаточности, беременности (II—III триместр), в пожилом возрасте.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- повышение или понижение аппетита;
- тошнота;
- боль в животе;

#### редко:

- диарея или запор;

#### в отдельных случаях:

- язвенный колит;
- кандидоз ЖКТ;
- повышение активности "печеночных" ферментов;
- повышение уровня билирубина в крови.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;

#### редко:

- недомогание;
- головокружение;

- сонливость;
- депрессия;
- тревога.

#### **Со стороны дыхательной системы (редко):**

- кашель;
- фарингит;
- ринит;
- инфекция верхних дыхательных путей;
- гриппоподобный синдром.

#### **Со стороны органов кроветворения:**

##### **редко:**

- тромбоцитопения (с геморрагическими проявлениями);

##### **в отдельных случаях:**

- анемия.

#### **Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;

##### **в отдельных случаях:**

- фотосенсибилизация;
- мультиформная эритема.

#### **Другие эффекты (редко):**

- миалгия;
- алоpecia.

### **Предостережения, контроль за терапией**

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря в весе, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить возможность злокачественного новообразования, поэтому в этих случаях перед началом и после окончания лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, т.к. лечение Ланзапом может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику.

### **Взаимодействие**

Замедляет элиминацию лекарственных средств, метаболизирующихся в печени путем микросомального окисления (в том

числе диазепема, фенитоина, непрямых антикоагулянтов). Снижает на 10% клиренс теофиллина. Имеет рН-зависимую абсорбцию лекарственных средств, относящихся к группам слабых кислот (замедление) и оснований (ускорение). Сукральфат снижает биодоступность лансопразола на 30% (необходимо соблюдать интервал между приемом этих препаратов 30—40 минут). Антациды замедляют и снижают абсорбцию лансопразола (их следует назначать за 1 ч или через 1—2 ч после приема лансопразола).

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача.

**Регистрационное удостоверение:**

**П № 014769/01-2003**

## **Лансопразол (Lansoprazole)**

Ингибиторы протонной помпы

### **Формы выпуска**

*Капс. 15 мг; 30 мг*

### **Механизм действия**

Метаболизируется в париетальных клетках желудка до активных сульфонамидных производных, которые инактивируют сульфонгидрильные группы  $H^+$ ,  $K^+$  АТФ-азы. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижая базальную и стимулированную секрецию, независимо от природы раздражителя. Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка, концентрируется в них и оказывает цитопротекторное действие, повышая оксигенацию слизистой оболочки желудка и увеличивая секрецию бикарбонатов.

Скорость и степень ингибирования базальной и стимулированной секреции соляной кислоты зависит от дозы: рН на-

чинает расти через 1—2 ч и 2—3 ч после приема 15 и 30 мг соответственно; торможение продукции соляной кислоты при дозе 30 мг составляет 80—97%.

Не влияет на моторику ЖКТ. Ингибирующий эффект нарастает в первые 4 дня приема. После прекращения приема кислотность в течение 39 ч остается ниже 50% базального уровня, "рикошетного" увеличения секреции не отмечается. Секреторная активность нормализуется через 3—4 дня после окончания приема ЛС.

У пациентов с синдромом Золлингера—Эллисона действует более продолжительно. Повышает содержание пепсиногена в сыворотке крови и угнетает выработку пепсина.

Оказывает гастропротективное действие (повышает оксигенацию слизистой оболочки, увеличивает секрецию бикарбонатов). Способствует образованию в слизистой оболочке желудка специфических IgA к *Helicobacter*, подавляя их рост, повышает антихеликобактерную активность других ЛС.

Уменьшает кровоток в антральном отделе желудка, привратнике и луковице двенадцатиперстной кишки в среднем на 17%, тормозит моторно-эвакуаторную функцию желудка. Угнетение секреции сопровождается увеличением числа нитрозобактерий и повышением концентрации нитратов в желудочном секрете. Повышает концентрацию гастрина в сыворотке крови на 50—100% (уровень гастрина достигает плато через 2 мес лечения и возвращается к исходным значениям после окончания курса лечения).

Эффективен при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, резистентной к  $H_2$ -гистаминоблокаторам.

### Фармакокинетика

Хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. **Биодоступность** — 80%; прием пищи снижает аб-

сорбцию и биодоступность на 50%, тормозящее влияние на желудочную секрецию не зависит от приема пищи.  $C_{\max}$  после перорального приема 30 мг — 0,75—1,15 мг/л, достигается за 1,5—2,2 ч. В интервале доз от 15 до 60 мг фармакокинетика линейна — концентрации пропорциональны дозе, параметры постоянны и кумуляции не происходит. **Связывается** с белками плазмы на 97,7—99,4%. Хорошо проникает в ткани, в т.ч. в обкладочные клетки желудка. **Объем распределения** — 0,5 л/кг.

Активно **метаболизируется** при первичном прохождении через печень при участии ферментной системы цитохрома P450 с образованием сульфинил-, сульфон- и оксипроизводных.  $T_{1/2}$  — около 1,5 ч, у пожилых пациентов — 1,9—2,9 ч, при нарушении функции печени — 3,2—7,2 ч. **Выводится** из организма в виде ланзопразол сульфона и гидроксиланзопразола с желчью (2/3), почками — 14—23% (почечная недостаточность на скорость и величину выведения существенно не влияет).

### Показания

- НПВС-гастропатии.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Эрозивно-язвенный эзофагит.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Синдром Золлингера—Эллисона.
- Стрессовые язвы ЖКТ.
- Эрадикация *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).
- Неязвенная диспепсия.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** по 15—30 мг 1—2 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 30 мг.

**Максимальная суточная доза:** 60 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Злокачественные новообразования ЖКТ.

- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

- До и после лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования (возможна маскировка симптоматики и отсрочка правильной диагностики заболевания).

#### С осторожностью назначают:

- при печеночной недостаточности;
- при беременности (II—III триместр);
- пациентам пожилого и детского (до 18 лет) возраста.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- повышение или понижение аппетита (реже);
- тошнота (реже);
- боль в животе (реже);
- диарея или запор (редко);
- неспецифический язвенный колит (в отдельных случаях);
- кандидоз ЖКТ (в отдельных случаях);
- повышение активности "печеночных" ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, гамма-глутаминтрансфераза, ЛДГ), билирубина (в отдельных случаях).

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- недомогание (редко);
- головокружение (редко);
- сонливость (редко);
- депрессия (редко);
- тревога (редко).

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- фотосенсибилизация (в отдельных случаях);
- мультиформная эритема (в отдельных случаях).

#### Со стороны системы кроветворения:

- тромбоцитопения (с геморрагическими проявлениями) — (редко);
- анемия (в отдельных случаях).

#### Со стороны дыхательной системы (редко):

- кашель;
- арингит;
- ринит;
- инфекция верхних дыхательных путей;
- гриппоподобный синдром.

#### Другие реакции:


- миалгия;
- алопеция.

### Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и снижение абсорбции лансопризола (антациды следует назначать за 1 ч до или через 1—2 ч после приема лансопризола)
Антикоагулянты	Замедление элиминации антикоагулянтов
ЛС, метаболизирующиеся в печени путем микросомального окисления	Замедление элиминации ЛС
Пероральные контрацептивы	Совместим
Слабые кислоты и основания	Изменение pH-зависимой абсорбции ЛС, относящихся к группам слабых кислот (замедление) и оснований (ускорение)
Варфарин	Совместим
Диазепам	Совместим; замедление элиминации диазепама
Ибупрофен	Совместим
Индометацин	Совместим
Преднизолон	Совместим
Пропранолол	Совместим
Сукральфат	Снижение биодоступности на 30% лансопризола (интервал между приемом ЛС должен быть 30—40 мин)
Теofilлин	Снижение на 10% клиренса теофиллина
Фенитоин	Совместим; замедление элиминации фенитоина

**Синонимы**

Акриланз (Россия), Ланзап (Индия), Ланзоптол (Словения), Лансопразол пеллеты (Испания), Лансофед (Россия), Ланцид (Индия)



**Лив. 52® /  
Лив.52 К®  
(Liv. 52® /  
Liv.52 К®)**

---

**Himalaya Drug Co (Индия)**

---

Комплексные ЛС растительного происхождения

**Формы выпуска и состав**

Таблетки № 100, капли (флаконы темного стекла) 60 мл /в комплекте с пипеткой-дозатором.

**Каждая таблетка содержит активные ингредиенты (порошки):**

Capparis spinosa (Каперсы колючие)	65 мг
Cichorium intybus (Цикорий обыкновенный)	65 мг
Mandur Bhasma (железа оксид) (Мандур басма)	33 мг
Solanum nigrum (Паслен черный)	32 мг
Terminalia arjuna (Терминалия аржуна)	32 мг
Cassia occidentalis (Кассия западная)	16 мг
Achillea millefolium (Тысячелистник обыкновенный)	16 мг
Tamarix gallica (Тамариск гальский)	16 мг

**1 мл каплей Лив. 52 содержит активные ингредиенты (экстракты):**

Capparis spinosa (Каперсы колючие)	17 мг
Cichorium intybus (Цикорий обыкновенный)	17 мг
Solanum nigrum (Паслен черный)	8 мг
Terminalia arjuna (Терминалия аржуна)	8 мг
Cassia occidentalis (Кассия западная)	4 мг
Achillea millefolium (Тысячелистник обыкновенный)	4 мг
Tamarix gallica (Тамариск гальский)	4 мг

Не содержит этанол.

**Механизм действия и основные эффекты**

**Желчегонное, гепатопротективное, антиоксидантное, антитоксическое, противовоспалительное, стимулирующее пищеварение, улучшающее аппетит.**

Комплекс биологически активных веществ растительного происхождения, входящих в состав препарата Лив. 52, нормализует белковосинтетическую функцию печени, стимулирует восстановление клеток печени, оказывает желчегонное действие, предохраняет печень от воздействия токсичных веществ (алкоголь, лекарственные препараты и т. д.), способствует улучшению процесса пищеварения.

**Фармакокинетика**

Терапевтический эффект Лив. 52/Лив. 52 К обусловлен совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным.

**Показания**

- Острые и хронические инфекционные, токсические и лекарственные гепатиты.
- Цирроз печени у взрослых, жировой гепатоз.
- Профилактика гепатотоксичности, профилактика и лечение при хронических интоксикациях.
- Хронические холециститы.
- Дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря.
- Анорексия, снижение аппетита.

**Способ применения и дозы**

**Лив. 52 таблетки.** Внутрь. **В качестве профилактического средства:** по 2 таблетки 2 р/сут за 30 минут до еды. **В качестве лечебного средства:** дети старше 6 лет — по 1—2 таблетки 2—3 р/сут;

взрослые — 2—3 таблетки 2—3 р/сут за 30 минут до еды.

**Лив. 52 К.** Внутрь. В качестве лечебно-го и профилактического средства. Дети старше 2 лет — по 10—20 капель 2 р/сут. Взрослые — по 80—160 капель (1—2 ч. л.) 2 р/сут.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, лактация.

### Предостережения, контроль за терапиями

С осторожностью назначают больным с острыми заболеваниями желудка и кишечника.

### Побочные эффекты

Возможны аллергические реакции.

### Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки препарата Лив. 52/Лив. 52 К не сообщалось.


### Взаимодействие

Уменьшает проявления токсического воздействия на организм гепатотоксичных препаратов: антибиотиков, противотуберкулезных препаратов, цитостатиков, жаропонижающих, гормональных препаратов, алкоголя.

Взаимодействие с другими группами препаратов не описано.

**Регистрационное удостоверение**  
(Лив. 52): П № 014783/01-2003  
от 12.02.2003

**Регистрационное удостоверение**  
(Лив. 52 К): П № 014784/01-2003  
от 12.02.2003

	<b>Линекс® (Linex®)</b>
	<b>Lek d.d. (Словения)</b>
Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium, Streptococcus faecalis	
Эубиотики	

### Состав

Одна капсула содержит не менее 1,2×10 живых лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium infantis v. liberorum*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecium*, устойчивых к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам.

### Механизм действия

Входящие в состав Линекса молочнокислые бактерии поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры

### Показания

Препарат Линекс рекомендуется для лечения и профилактики нарушения равновесия кишечной микрофлоры — дисбактериоза.

### Способ применения и дозы

**Грудным детям и детям до 2 лет** рекомендуется принимать 3 сут по 1 капсуле после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

**Детям от 2 до 12 лет** рекомендуется принимать 3 сут по 1 или 2 капсулы после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Если ребенок не может проглотить целую капсулу, ее необходимо вскрыть и смешать содержимое с небольшим количеством жидкости (чай, сок, подсахаренная вода).

**Взрослым и детям старше 12 лет** рекомендуется принимать 3 сут по 2 капсулы

после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма.

Препарат хорошо переносится, нет сообщений о нежелательных эффектах.

### Предостережения, контроль за терапией

- Не следует запивать препарат горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем.
- Не принимайте препарат по истечении срока годности.

### Взаимодействие

Состав препарата Линекс позволяет принимать его одновременно с антибиотиками и химиотерапевтическими средствами.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 012084/01-2000 от 06.07.2000**

## Лоперамид (Loperamide)

ЛС, угнетающие перистальтику кишечника

### Формы выпуска

*Каплеты 2 мг*

*Капс. 2 мг*

*Р-р для приема внутрь 1 мг/5 мл*

*Табл. 0,002 г*

*Табл. лингв. 2 мг*

*Табл., п.о., 2 мг*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Противодиарейное средство, агонист опиоидных рецепторов, производное фенилпиперидина.

### Механизм действия

Стимулирует опиоидные мю-рецепторы стенки кишечника, в результате угнетает высвобождение ацетилхолина и ПГ, приводящее к снижению пропульсивной двигательной активности кишечника и увеличению времени транзита его содержимого. Благодаря этому лоперамид уменьшает потерю жидкости и электролитов через ЖКТ, а также возможно снижает потерю иммуноглобулинов, которые выделяются в просвет кишечника во время острой инфекционной диареи. За счет увеличения времени кишечного транзита увеличивается всасывание воды и электролитов и продолжительность действия иммуноглобулинов, играющих защитную роль. В механизме антидиарейного действия лоперамида также имеет значение его способность повышать тонус анального сфинктера и таким образом уменьшать частоту и выраженность позывов к дефекации; кроме того, он снижает гиперсекрецию слизи в толстой кишке.

Лоперамид дает также и антисекреторный эффект, который реализуется как через опиоидные, так и неопиоидные рецепторы. Кроме того, препарат воздействует на кишечную секрецию за счет угнетения кальмодулина и блокады кальциевых каналов, а также подавления эффектов кишечных пептидов и нейромедиаторов, усиливающих проницаемость плазматических мембран.

### Основные эффекты

- Угнетает моторику кишечника, повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации, оказывает антисекреторное действие.
- Действие развивается быстро и продолжается 4—6 ч.

- Лоперамид применяют в случаях острой диареи неинфекционной природы, а также при инфекционной диарее легкого и среднетяжелого течения. При этом анализ результатов применения лоперамида у больных с шигеллезом не подтвердил точку зрения об удлинении течения заболевания в результате замедленной элиминации возбудителей из кишечника. Лоперамид является также препаратом выбора при лечении диареи путешественников.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** — 40%.  $C_{\max}$  достигается через 5 ч после приема раствора и через 2,5 ч — после приема капсул. **Связывается** с белками плазмы на 97%.

Лоперамид избирательно **накапливается** в гладкомышечных структурах и нервных сплетениях стенки кишечника; при этом он, в отличие от морфина, почти не поступает в системный кровоток, несмотря на его всасывание в кишечнике. Это связано с тем, что лоперамид поступает затем по системе воротной вены в печень, где он интенсивно **метаболизируется** и конъюгируется, после чего экскретируется с желчью. В результате быстрого и почти полного метаболизма при первом прохождении через печень в крови определяется очень низкий уровень препарата (1—10 нг/мл или 0,3% принятой дозы). Поэтому лоперамид, в отличие от других опиоидов, **практически не проникает** через ГЭБ и не дает центральных побочных эффектов.  $T_{1/2}$  — 9—14 ч (в среднем 10,8 ч). **Выводится** преимущественно с желчью и почками (в виде конъюгированных метаболитов).

### Показания

- Диарея (острая и хроническая различного генеза: аллергического, эмоционального, лекарственного, лучевого; при изменении режима питания и ка-

чественного состава пищи, при нарушении метаболизма и всасывания).

- Диарея инфекционного генеза (вспомогательное средство).
- Регуляция стула у пациентов с илеостомой.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** (капсулы — не разжевывая, запивая водой; лингвальную таблетку — на язык, в течение нескольких секунд она распадается, после чего ее проглатывают со слюной, не запивая водой).

При лечении острой диареи лоперамид назначают взрослым в дозе 4 мг (2 капсулы) одномоментно и далее по 2 мг после каждого акта дефекации (максимальная доза при приеме препарата под наблюдением врача — до 16 мг в сутки, при самостоятельном приеме — до 8 мг в сутки). При лечении детей в возрасте 2—5 лет лоперамид применяют (только под контролем врача!) в жидком виде и дозируют из расчета: 1 мерный колпачок (5 мл) на 10 кг массы тела 2—3 р/сут. Если на фоне лечения лоперамидом острая диарея не прекращается в течение 48 ч, больной нуждается в проведении более детального обследования.

В настоящее время методом выбора при лечении больных с острой диареей является назначение лингвальной формы лоперамида. К преимуществам лингвальной формы препарата относятся быстрота растворения на языке (в течение 2—3 с), быстрое (в течение первого часа) достижение необходимой концентрации препарата в организме с последующим быстрым развитием эффекта, отсутствие необходимости запивания водой, возможность применения у больных с затрудненным глотанием и повышенным рвотным рефлексом.

При лечении больных с хронической диареей (прежде всего при синдроме раздраженной кишки) назначается обычная лекарственная форма лопера-



мида. При этом общая суточная доза препарата подбирается индивидуально и составляет в среднем у взрослых 2 капсулы, а у детей — 1 капсула в сутки. Перспективной является комбинация лоперамида с симетиконом, эффективно адсорбирующим газы в кишечнике.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кишечная непроходимость.
- Дивертикулез.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Острый язвенный колит.
- Диарея на фоне псевдомембранозного колита, дизентерии и другие инфекционные заболевания ЖКТ.
- Детский возраст (до 2 лет).

### Предостережения, контроль за терапией

- При отсутствии эффекта после 2 сут лечения необходимо уточнить диагноз и исключить инфекционный генез диареи.
- Детям младше 5 лет не рекомендуется назначать в капсулах.
- Если при лечении развивается запор или вздутие живота, лоперамид следует отменить.
- У пациентов с нарушением функции печени необходим тщательный контроль за признаками токсического поражения ЦНС.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Лечение лоперамидом острой диареи не заменяет обязательной регидратационной терапии и коррекции электролитных нарушений.

**Следует с осторожностью назначать:**

- при печеночной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- гастралгия;
- сухость во рту;
- кишечная колика;
- тошнота;
- рвота;
- вздутие живота;
- запор;
- крайне редко — кишечная непроходимость.

#### Со стороны ЦНС:

- сонливость;
- головная боль;
- головокружение.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции (кожная сыпь).

### Передозировка

**Симптомы:** угнетение ЦНС (ступор, нарушение координации, сонливость, миоз, угнетение дыхания), мышечная гипертония, кишечная непроходимость.

**Лечение:** в качестве антидота используют налоксон. Учитывая, что продолжительность действия лоперамида больше, чем у налоксона, возможно повторное введение последнего. Симптоматическое лечение: активированный уголь, промывание желудка, ИВЛ.

### Синонимы

Веро-Лоперамид (Россия), Имодиум (Бельгия), Имодиум плюс (Бельгия), Лопедиум (Германия), Лоперакап (Канада), Лоперамид (Беларусь), Лоперамид (Великобритания), Лоперамид (Польша), Лоперамид (Россия), Лоперамид (Украина), Лоперамида гидрохлорид "ЛХ" (Украина), Лоперамида гидрохлорид (Латвия), Лоперамид-Акри (Россия), Лоперамид-Акри капсулы (Россия), Лоперамид-Ратиофарм (Германия), Нео-энтеросептол (Греция), Суперилоп (Индия)

# М



## Формы выпуска и состав

Сусп. в пакетах по 15 мл; сусп. во флаконах по 250 мл; табл. жевательные

**100 мл суспензии содержат:**

Гидроксид алюминия	3,5 г
Гидроксид магния	4,0 г

**Одна таблетка содержит:**

Гидроксид алюминия	400, 00 мг
Гидроксид магния	400, 00 мг

## Механизм действия и основные эффекты

Нейтрализует свободную соляную кислоту и приводит к уменьшению пептической активности желудочного сока. Не вызывает вторичной гиперсекреции. Оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие.

## Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Острый гастродуоденит, хронический гастродуоденит с нормальной или повышенной секреторной функцией в фазе обострения.
- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит.
- Диспептические явления (и их профилактика), возникающие в результате

применения лекарственных средств (НПВС, кортикостероиды и др.).

- Дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, кислая отрыжка после погрешностей в диете, избыточного употребления алкоголя, кофе, никотина и т.п.

## Способ применения и дозы

Таблетки следует рассасывать или тщательно разжевывать, суспензию перед употреблением — встряхнуть.

Взрослым **внутри** по 15 мл (1 столовая ложка) суспензии или по 1—2 таблетки 3—4 р/сут через 1—2 часа после еды и на ночь, при рефлюкс-эзофагите — через короткое время после еды. При эпизодическом применении — по 15 мл суспензии или по 1—2 таблетки однократно.

Детям дозировку определяет лечащий врач.

## Противопоказания

- Выраженные нарушения функции почек.
- Гиперчувствительность к компонентам препарата.

## Предостережения, контроль за терапией

Соблюдать 2-часовой интервал между приемом Маалокса и других препаратов. Курс лечения не должен превышать 2—3 мес.

### Особенности применения:

- с осторожностью назначать больным с нарушением функции почек.

**Применение не рекомендуется:**

- в период беременности и грудного вскармливания;
- детям до 12 лет без консультации врача.

## Побочные эффекты

### Редко:

- запоры,
- тошнота,
- рвота,
- изменение вкусовых ощущений.

**При длительном применении и нарушении выделительной функции почек возможно:**

- повышение уровня магния и/или алюминия в плазме крови;
- развитие дефицита фосфора в организме;
- развитие энцефалопатии.

**У пожилых больных возможно обострение:**

- костно-суставных заболеваний;
- болезни Альцгеймера.

## Взаимодействие

При одновременном приеме с Маалоксом снижается всасывание:

- антибиотиков тетрациклинового ряда;
- ципрофлоксацина;
- офлоксацина;
- диоксина;
- индометацина;
- ацетилсалициловой кислоты (и других салицилатов);
- блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов;
- бета-адреноблокаторов;
- аминазина;
- дифлунизала;
- изониазида;
- фенитоина;
- фосфоросодержащих препаратов.

При одновременном применении может увеличиваться уровень хинидина в плазме крови и повышаться риск его передозировки.

**Регистрационное удостоверение (сuspension):** П -8-242 № 008935 от 29.04.1999.

**Регистрационное удостоверение (табл.):** П -8-242 № 009117 от 04.02.2003.

## Магния гидроксид (Magnesium hydroxide)

Антациды

## Формы выпуска

*Сusp. для приема внутрь*

*Сusp. для приема внутрь 415 мг/5 мл*

*Табл. 300 мг*

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Антацидное и слабительное средство (невсасывающийся антацид). Магния гидроксид (основание) образуется при контакте оксида магния с водой (магния оксид — легкий, мелкий, белый порошок, практически нерастворимый в воде, растворимый в разведенной соляной кислоте).

## Механизм действия

Нейтрализует свободную соляную кислоту желудочного сока с образованием соли магния хлорида. Переходя в кишечник, магния хлорид вызывает слабительный эффект, действуя как солевое слабительное (плохо всасывается, увеличивает осмотическое давление в полости кишечника, способствует току жидкости по градиенту концентрации, увеличивает объем содержимого кишечника, растягивающего его стенки и стимулирующего перистальтику).

## Основные эффекты

- Повышает моторику желудка и перистальтики всех отделов кишечника. Инактивирует пепсин и связывает

желчные кислоты, попадающие в желудок в результате рефлюкса из двенадцатиперстной кишки, оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, в т.ч. при язвенной болезни желудка.

- Магния гидроксид в желудке расходуется не сразу и может нейтрализовать соляную кислоту, секретирующуюся через некоторое время после приема препарата, следовательно, антацидный эффект длительный и не сопровождается вторичной гиперсекрецией соляной кислоты и изменениями КОС.
- Слабительное действие наступает через 5—6 ч.

### Фармакокинетика

Ионы магния выводятся с содержимым кишечника в виде малорастворимой гидроокиси и водорастворимых солей — хлорида и бикарбоната.

### Показания

- Дискомфорт, гастралгия, изжога (в т.ч. после погрешности в диете, употребления кофе, алкоголя, курения).
- Дуоденит, гастрит с нормальной или повышенной секреторной функцией.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Запор.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** При применении в качестве антацидного средства разовая доза для взрослых и детей старше 12 лет — 0,3—1,2 г, для детей от 3 до 6 лет — 400 мг, детям старше 6 лет — 300—600 мг. Кратность приема — 2—4 р/сут.

Для обеспечения длительного антацидного эффекта (3—4 ч) рекомендуется принимать через 1—3 ч после еды, при приеме натошак эффект длится 30 мин.

При запорах назначают ежедневно, перед сном, постепенно увеличивая дозу до наступления слабительного эффекта: средняя доза для взрослых — 0,8—1,8 г, для детей до 12 лет — 415 мг/5 мл (1—2 ч.л. суспензии). Таблетки перед проглатыванием следует разжевать. Суспензию можно принимать с молоком или водой, перед употреблением флакон необходимо взболтать.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипермагниемия.
- Детский возраст (до 3 лет, для таблеток — до 6 лет).

### Предостережения, контроль за терапией

- После вскрытия флакона с суспензией препарат должен быть использован в течение 6 мес.
- При использовании у пациентов с нарушениями функции почек возможно всасывание в кровь небольшого количества магния и развитие токсических реакций, проявляющихся угнетением ЦНС.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЦНС:

- угнетение ЦНС (при абсорбции магния).

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики группы тетрациклина	Нарушение всасывания антибиотиков группы тетрациклина
Антихолинэстеразные ЛС	Нарушение всасывания антихолинэстеразных ЛС
Глюкокортикоиды	Нарушение всасывания глюкокортикоидов
Дигоксин	Нарушение всасывания дигоксина

Группы и ЛС	Результат
Соли железа	Нарушение всасывания солей железа
Соли кальция	Уменьшение слабительного эффекта
Теofilлин	Нарушение всасывания теofilлина

### Синонимы

Лаксوماг (Египет), Милк оф магнезия (Великобритания), Наш выбор — Май-магнезия (США)

## Магния карбонат (Magnesium carbonate)

Антациды

### Формы выпуска

Табл. шип. 625 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Невсасывающийся антацид. Средняя соль угольной кислоты; белый легкий порошок без запаха и вкуса, практически нерастворим в воде, растворим в разведенных минеральных кислотах.

### Механизм действия

Оказывает антацидное действие, нейтрализуя соляную кислоту в желудке (при этом образуется соль магния хлорид и углекислый газ).

### Основные эффекты

- Ионы магния повышают осмотическое давление в просвете кишечника, увеличивают объем и ускоряют пассаж кишечного содержимого.
- Поскольку происходит выделение углекислого газа, то антацидное действие сопровождается вторичной гиперсекрецией.
- $Mg^{2+}$  нормализует и активирует обменные процессы. Оказывает спазмолити-

ческое, антиаритмическое и антиагрегантное действие. Регулирует процессы переноса, хранения и утилизации энергии, синтез белка и нуклеиновых кислот, ионный баланс в мышцах, в т.ч. в миокарде. Также см. "Магния сульфат".

### Фармакокинетика

При приеме внутрь практически не всасывается.

### Показания

- Гиперацидность желудочного сока.
- Желудочно-пищеводный рефлюкс, эзофагит, гастрит, дуоденит, панкреатит.
- Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ.
- Запор.

### Другие показания:

- дефицит магния: утомляемость, нарушения сна, миалгия, мышечный спазм;
- интенсивные занятия спортом, период быстрого роста у детей;
- профилактика оксалатного нефролитиаза.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым по 1—3 г, детям до 2 лет — по 0,5 г, 2—5 лет — по 1—1,5 г, 6—12 лет — по 1—2 г 2—3 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипофосфатемия.
- Фенилкетонурия.

### Предостережения, контроль за терапией

- При нарушении функции почек повышается риск развития гипермагниемии.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- диспепсия;
- диарея;

- вторичная гиперсекреция.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Замедление всасывания барбитуратов
Глюкокортикоиды	Замедление всасывания глюкокортикоидов
Липиды (избыток)	Снижение усвоения магния
М-холиноблокаторы	Замедление всасывания м-холиноблокаторов
НПВС	Уменьшение ulcerогенного действия НПВС и вероятности гастропатии
Препараты железа (образует нерастворимые соли)	Замедление всасывания препаратов железа
Сульфаниламиды	Замедление всасывания сульфаниамидов
Тетрациклины	Замедление всасывания тетрациклинов
Ферменты поджелудочной железы и их препараты	Магния карбонат создает оптимальные условия для действия
Фосфаты	Снижение усвоения магния
Аминазин	Замедление всасывания аминазина
Бутадион	Замедление всасывания бутадиона
Кальций (большие дозы)	Снижение усвоения магния
Циметидин	Замедление всасывания циметидина

### Синонимы

Аддитива Магний (Польша)

## Магния сульфат (Magnesium sulfate)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

Пор. для приема внутрь

Р-р  $\partial$ /ин. 10; 20; 25%

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Препарат магния; солевое слабительное и желчегонное средство (при приеме

внутри); средство, угнетающее ЦНС (при парентеральном введении).

### Механизм действия

При приеме внутрь повышает осмотическое давление в полости кишечника и вызывает задержку жидкости и ее выход по градиенту концентрации в просвет кишечника, увеличивается объем его содержимого, возбуждаются механорецепторы и усиливается перистальтика на всем протяжении кишечника, что приводит к дефекации. Способствует выделению холецистокинина (вызывает сокращение желчного пузыря), раздражая рецепторы слизистой оболочки, вызывает рефлекторное сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. Ионы магния являются физиологическими антагонистами ионов кальция и способны вытеснять их из мест связывания.  $Mg^{2+}$  регулирует обменные процессы, межнейронную передачу возбуждения и мышечную возбудимость, препятствует поступлению  $Ca^{+}$  через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической и центральной нервной системе.

### Основные эффекты

- Оказывает желчегонное действие.
- Слабительный эффект наступает через 4—6 ч после приема внутрь.
- При парентеральном введении оказывает седативное, диуретическое, артериодилатирующее, противосудорожное, антиаритмическое, гипотензивное, спазмолитическое, в больших дозах — курареподобное (угнетающее влияние на нервно-мышечную передачу), токолитическое, снотворное и наркотическое действие, подавляет дыхательный центр.
- Расслабляет гладкую мускулатуру, снижает АД (преимущественно повышенное), усиливает диурез.

- Противосудорожное действие —  $Mg^{2+}$  оказывает прямое угнетающее действие на ЦНС, уменьшает высвобождение ацетилхолина из нервно-мышечных синапсов, подавляя при этом нервно-мышечную передачу.
- Антиаритмическое действие —  $Mg^{2+}$  снижает возбудимость кардиомиоцитов, восстанавливает ионное равновесие, стабилизирует клеточные мембраны, нарушает ток  $Na^+$ , медленный входящий ток  $Ca^{2+}$  и односторонний ток  $K^+$ . Кардиопротекторный эффект обусловлен расширением коронарных артерий, снижением ОПСС и агрегации тромбоцитов.
- Токолитическое действие —  $Mg^{2+}$  угнетает сократительную способность миомерия (снижение поглощения, связывания и распределения  $Ca^{2+}$  в гладкомышечных клетках), усиливает кровоток в матке в результате расширения ее сосудов.
- Является антидотом при отравлениях солями тяжелых металлов.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь плохо **всасывается** (не более 20%). Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, создает в материнском молоке **концентрацию**, в 2 раза превышающую концентрацию в плазме.

**Выведение** осуществляется почками, скорость почечной экскреции пропорциональна концентрации в плазме и величине клубочковой фильтрации.

### Показания

- Для приема внутрь — запор, холангит, холецистит, гипотоническая дискинезия желчного пузыря (для проведения тюбажей), отравление растворимыми солями бария, дуоденальное зондирование (для получения пузырной порции желчи), очищение кишечника перед диагностическими манипуляциями.

### Другие показания:

- для парентерального введения: АГ, гипертензивный криз (в т.ч. с явлениями отека мозга), инфаркт миокарда, эклампсия, энцефалопатия, гипомagnesия, в т.ч. профилактика (неполноценное или несбалансированное питание, прием контрацептивов, диуретиков, миорелаксантов, хронический алкоголизм), повышенная потребность в магнезии (беременность, период роста, период выздоровления, стрессы, гипергидроз), острая гипомagnesия (признаки тетании, нарушение функции сократительной миокарда), эпилептический синдром, задержка мочеиспускания, преждевременные роды, стенокардия напряжения, аритмии, особенно вентрикулярные (комплексная терапия), отравление солями тяжелых металлов (ртуть, тетраэтилсвинец), мышьяком.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** в качестве слабительного назначают (на ночь или натощак) взрослым — по 10—30 г в 0,5 стакана воды, детям — из расчета 1 г на 1 год жизни. В качестве желчегонного — по 1 ст. л 20—25% раствора 3 раза в день или дуоденальное зондирование с введением 50 мл 25% раствора или 100 мл 10% теплого раствора. При отравлении растворимыми солями бария — внутрь 20—25 г в 200 мл воды для образования нерастворимого бария сульфата.

**В/м** или **в/в** вводят (медленно, первые 3 мл — в течение 3 мин) 5—20 мл 20—25% раствора 1—2 р/сут. При отравлении ртутью, тетраэтилсвинцом, мышьяком — в/в 5—10 мл 5—10% раствора. Для купирования судорог у детей в/м 20—40 мг/кг (0,1—0,2 мл/кг 20% раствора).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Выраженная брадикардия.
- АВ-блокада.

- ХПН (КК менее 20 мл/мин).
- Артериальная гипотензия.
- Угнетение дыхательного центра.
- Гипермагниемия.

## Предостережения, контроль за терапией

### Назначают с осторожностью:

- при миастении;
- при заболеваниях органов дыхания;
- при нарушении функции почек;
- при острых воспалительных заболеваниях ЖКТ;
- при беременности;
- при менструации.

При длительном лечении рекомендуется мониторинг АД, деятельности сердца, сухожильных рефлексов, функции почек, частоты дыхания.

При необходимости одновременного в/в применения солей магния и кальция их следует вводить в разные вены.

При концентрациях магния выше 10 ммоль/мл в смесях для полного парентерального питания возможно разделение жировых эмульсий.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- острые воспаление ЖКТ.

### Другие эффекты:

- при инъекционном введении: брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, диплопия, внезапный прилив крови к лицу, ощущение жара, потливость, артериальная гипотензия, тревога, слабость, головная боль, глубокая седация, снижение глубоких сухожильных рефлексов, одышка, тошнота, рвота, атония матки, полиурия.

## Передозировка

**Симптомы:** исчезновение коленного рефлекса (классический клинический при-

знак начала интоксикации), тошнота, рвота, резкое падение АД, брадикардия, угнетение ЦНС, в т.ч. дыхательного центра, остановка кровообращения.

**Лечение:** в качестве антидота вводят в/в медленно препарат кальция (кальция хлорид или кальция глюконат — 10—20 мл 10% раствора), проводят ИВЛ, перитонеальный диализ или гемодиализ, применяют симптоматические средства (корректирующие нарушения со стороны ЦНС и ССС).

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики группы тетрациклина	Нарушение всасывания
Барбитураты	Повышение вероятности угнетения дыхательного центра
Бикарбонаты щелочных металлов	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Гипотензивные ЛС	Повышение вероятности угнетения дыхательного центра
Карбонаты	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
ЛС, угнетающие ЦНС	Усиление угнетения ЦНС
Миорелаксанты периферические	Внезапное и непредсказуемое усиление нервно-мышечной блокады
Наркотические анальгетики	Повышение вероятности угнетения дыхательного центра
Препараты кальция	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Салицилаты	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Сердечные гликозиды	Увеличение риска нарушения проводимости и АВ-блокады
Соли бария	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Соли гидрокортизона натрия	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Соли кальция	Уменьшение действия при в/в введении
Соли мышьяковой кислоты	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Фосфаты щелочных металлов	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Клиндамицина фосфат	Фармацевтически несовместим (образует осадок)



Группы и ЛС	Результат
Нифедипин	Усиление артериальный гипотензии
Полимиксина В сульфат	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Прокаина гидрохлорид	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Сукцинат	Фармацевтически несовместим (образует осадок)
Стрептомицин	Ослабление действия
Тобрамицин	Ослабление действия
Этанол (в высоких концентрациях)	Фармацевтически несовместим (образует осадок)

### Синонимы

Консол (Россия), Кормагнезин (Германия), Магния сульфат (Россия), Магния сульфат (Украина), Магния сульфата раствор для инъекций (Россия), Магния сульфата раствор для инъекций (Литва), Магния сульфата раствор для инъекций 20% (Беларусь), Магния сульфата раствор для инъекций 25% (Беларусь), Магния сульфат-Дарница (Украина), Магния сульфат-Н.С. (Россия)

## Мебеверин (Mebeverine)

Миотропные спазмолитики

### Формы выпуска

Капс. ретард 200 мг

Табл., п.о., 135 мг

### Принадлежность к фармакологической подгруппе

Блокатор натриевых каналов.

### Механизм действия

Ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизирует уровень цАМФ.

### Основные эффекты

- Оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ (главным образом толстую кишку) и устраняет

спазм, не влияет на нормальную перистальтику кишечника.

- Не обладает М-холиноблокирующей активностью.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь **абсорбируется** из ЖКТ, подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме.

**Метаболизируется** в печени с начала до вератровой кислоты и мебеверинового спирта, а затем до других метаболитов.

**Выводится** (полностью в течение 24 ч) главным образом почками в виде метаболитов, в небольших количествах — с желчью.

### Показания

- Синдром раздраженной толстой кишки (персистирующая диарея, чередование диареи и запора, боль и постпрандиальный дискомфорт).
- Боль в животе спастического характера, в т.ч. обусловленная органическими заболеваниями ЖКТ.
- Диспептические явления при дивертикулитах, энтеритах и других воспалительных процессах ЖКТ.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** таблетки по 135 мг 3 р/сут или капсулы ретард по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды (утром и вечером). Капсулы проглатывают целиком. При достижении желаемого эффекта дозу постепенно снижают в течение нескольких недель.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Беременность.

### Предостережения, контроль за терапией

- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранс-

порта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

- Кормящим матерям следует строго соблюдать терапевтические дозы (при обычной схеме мебеверин не проникает в грудное молоко).

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- запор или диарея.

### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль.

### Другие эффекты:

- кожные аллергические реакции.

## Передозировка

**Симптомы:** возбуждение ЦНС.

**Лечение:** удаление не абсорбированного препарата из ЖКТ (промывание желудка, активированный уголь), симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота нет.

## Взаимодействие

Пока не описано.

## Синонимы

Дюспаталин (Нидерланды)

# Менадиона натрия бисульфит (Menadione sodium bisulfite)

Средства, повышающие свертываемость крови

## Формы выпуска

Р-р д/ин. 1%

Табл. 15 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Гемостатик, синтетический водорастворимый аналог витамина К<sub>3</sub>.

## Механизм действия

Повышает свертываемость крови за счет усиления синтеза в печени II, VII, IX, X факторов гемокоагуляции. В крови протромбин (фактор II) в присутствии тромбoplastина и Ca<sup>2+</sup> при участии протромбину (фактор VII), факторов IX и X переходит в тромбин, под влиянием которого фибриноген превращается в фибрин, составляющий основу сгустка крови (тромб). Субстратно стимулирует К-витаминредуктазу, активирующую витамин К и обеспечивающую его участие в печеночном синтезе витамин К-зависимых плазменных факторов гемостаза.

## Основные эффекты

- Оказывает гемостатическое действие (при дефиците витамина К возникает кровоточивость).
- Эффект проявляется через 12—18 ч (после в/м введения).

## Фармакокинетика

После приема внутрь **всасывается** из ЖКТ. После в/м введения легко и быстро **всасывается**. Пройдя цикл метаболической активации, окисляется до диоловой формы. **Выводится** в основном почками.

## Показания

- Кровотечение (кровоточивость) на фоне гипопротромбинемии: обтурационная желтуха, острый гепатит, цирроз печени, длительная диарея, повышенная ломкость сосудов, диспротеинемия, мышечная слабость, атония кишечника.
- Паренхиматозные и капиллярные кровотечения после ранений, хирургических вмешательств.

гических вмешательств, язвенной болезни.

#### Другие показания:

- паренхиматозные и капиллярные кровотечения на фоне лучевой болезни;
- геморрагические явления у недоношенных;
- геморроидальные, легочные и длительные носовые кровотечения;
- дисфункциональная метроррагия (комплексное лечение);
- передозировка не прямых антикоагулянтов.

#### Способ применения и дозы

**В/м.** Вводят по 0,01—0,015 г 1 р/сут в течение 3—4 дней подряд, через 4 дня цикл повторяют. При хирургических вмешательствах с возможным сильным паренхиматозным кровотечением назначают в течение 2—3 дней перед операцией. Высшие дозы (в/м): разовая — 0,015 г, суточная — 0,03 г.

**Внутрь** взрослым назначают по 15—30 мг/сут. Детям: новорожденным — до 4 мг/сут, до 1 года — 2—5 мг/сут, до 2 лет — 6 мг/сут, 3—4 года — 8 мг/сут, 5—9 лет — 10 мг/сут, 10—14 лет — 15 мг/сут.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гиперкоагуляция.
- Тромбозмболия.
- Гемолитическая болезнь новорожденных.

#### Предостережения, контроль за терапией

- При заболеваниях, приводящих к нарушению оттока желчи, рекомендуется парентеральное введение.
- При назначении при гемофилии и болезни Верльгофа следует учитывать, что препарат неэффективен.

#### Побочные эффекты

##### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- эритема;
- крапивница;
- бронхоспазм.

##### Со стороны системы крови:

- гемолитическая анемия;
- гемолиз у новорожденных детей с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- гемолитическая болезнь новорожденных.

##### Другие эффекты:

- гипербилирубинемия;
- желтуха (особенно у недоношенных).

#### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Ослабление эффекта

#### Синонимы

Викасол (Россия), Викасол-Дарница (Украина), Викасола раствор для инъекций (Россия), Викасола раствор для инъекций (Украина), Викасола раствор для инъекций (Молдова), Викасола таблетки 0,015 г (Россия), Викасола таблетки 0,015 г (Украина)

## Месалазин (Mesalazine)

Препараты 5-АСК

#### Формы выпуска

Гран.

Драже 250 мг; 500 мг

Супп. 250 мг; 500 мг; 1 г

Супп. рект. 500 мг

Сусп. для приема внутрь 5%

Сусп. рект. 2 г/30 мл; 4 г/60 мл

Табл. 500 мг

Табл., п.о., 250 мг

Табл., п.о. раствор./кишечн., 250 мг;  
400 мг; 500 мг

Табл. пролонг. 500 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Противовоспалительное средство с преимущественной локализацией действия в кишечнике, 5-аминосалициловая кислота (5-АСК).

### Механизм действия

Местное противовоспалительное действие обусловлено ингибированием ЦОГ и нейтрофильной 5-липоксигеназы и в результате этого угнетением синтеза медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов); тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами; также проявляет антиоксидантные свойства (за счет способности связываться со свободными кислородными радикалами и разрушать их). Оказывает местное антибактериальное действие в отношении кишечной палочки и некоторых кокков (проявляется в толстом кишечнике).

### Основные эффекты

- Оказывает в кишечнике противовоспалительное и антибактериальное действие.
- Отличается хорошей переносимостью, снижает риск рецидива при болезни Крона, особенно у больных с илеитом и большой длительностью заболевания.

### Фармакокинетика

В зависимости от способа применения, высвобождение месалазина происходит в прямой и ободочной кишке (суспензия для ректального применения, свечи) или в терминальном отделе тонкой и толстой

кишки (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой). Из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, месалазин начинает высвобождаться через 110—170 мин после их приема, а через 165—225 мин они полностью растворяются. Специальное покрытие таблеток позволяет высвобождаться месалазину в основном в толстом кишечнике (60—79%). В тощей кишке высвобождается 15—30% действующего вещества, при этом в системный кровоток поступает лишь около 10%. Концентрация в плазме низкая — после приема 250 мг  $C_{\max}$  составляет 0,5—1,5 мкг/мл. В организме (кишечник, печень) месалазин **метаболизируется**, образуя N-ацетил-5-АСК. **Связывается** с белками плазмы на 43%, а N-ацетил-5-АСК — на 73—83%. Препарат и его метаболит проникают в материнское молоко.  $T_{1/2}$  — 0,5—2 ч в зависимости от принятой дозы, метаболита — 5—10 ч. При приеме внутрь выведение почками (50%) в основном в ацетилированной форме и через кишечник (40%). При ректальном введении в суточной моче обнаруживается 10—30% дозы. Клиренс — 300 мл/мин. Кумулирует при ХПН.

### Показания

- Неспецифический язвенный колит (лечение и профилактика обострений).
- Болезнь Крона (профилактика и лечение обострений).

### Способ применения и дозы

Выбор лекарственной формы в основном определяется локализацией и протяженностью поражения кишечника. При распространенных формах используются **внутри** таблетированные формы, при дистальных (проктит, проктосигмоидит) — **ректальные формы**. При обострении заболевания — по 400—800 мг 3 р/сут (при тяжелом течении суточная доза может быть увеличена до 4 г) в течение 8—12 нед.

Для профилактики рецидивов: по 400—500 мг 3 р/сут при неспецифическом язвенном колите и по 1000 мг 4 р/сут — при болезни Крона. Детям старше 2 лет — 20–30 мг/кг/сут в несколько приемов в течение нескольких лет.

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, после еды, запивая большим количеством жидкости.

Свечи — по 500 мг 3 р/сут, а суспензию — по 60 г суспензии (4 г месалазина) 1 р/сут на ночь в виде лекарственной микроклизмы (предварительно рекомендуется очистить кишечник). Детям свечи назначают из расчета: при обострении — 40–60 мг/кг/сут, для поддерживающей терапии — 20–30 мг/кг/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (при применении клизм, в т.ч. к метил- и пропилпарабену).
- Заболевания системы крови.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, геморрагический диатез.
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность.
- Период лактации.
- Последние 2—4 нед беременности.
- Детский возраст (до 2 лет).

### Предостережения, контроль за терапией

- Целесообразно регулярное проведение общего анализа крови (перед началом, во время, а также после лечения) и мочи, контроль за выделительной функцией почек.
- Больные, являющиеся "медленными ацетиляторами", имеют повышенный риск развития побочных эффектов.
- Может наблюдаться окрашивание мочи и слез в желто-оранжевый цвет, окрашивание мягких контактных линз.

- В случае пропуска приема препарата, пропущенную дозу следует принять в любое время или вместе со следующей дозой. Если пропущено несколько доз, то, не прекращая лечения, обратиться к врачу.
- При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости месалазина необходимо отменить.

**Следует с осторожностью назначать препарат:**

- при беременности (I триместр);
- при печеночной и/или почечной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны органов пищеварения:

- тошнота, рвота;
- изжога, диарея;
- снижение аппетита;
- абдоминальная боль;
- сухость во рту;
- стоматит;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- гепатит, панкреатит (редко).

#### Со стороны системы крови:

- эозинофилия;
- анемия (гемолитическая, мегалобластная, апластическая);
- лейкопения;
- агранулоцитоз (редко);
- тромбоцитопения;
- гипопротромбинемия.

#### Со стороны нервной системы и органов чувств:

- головная боль;
- шум в ушах;
- слабость;
- головокружение;
- полинейропатия;
- тремор;
- депрессия.

#### Со стороны мочеполовой системы:

- протеинурия;
- гематурия;

- олигурия, анурия;
- кристаллурия;
- олигоспермия;
- нефротический синдром.

#### Со стороны органов ССС:

- тахикардия;
- повышение или понижение АД;
- боль за грудиной;
- перикардит (редко).

#### Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- аллергический альвеолит (редко);
- дерматозы (псевдоэритроматоз);
- бронхоспазм.

#### Другие эффекты:

- одышка;
- паротит;
- фотосенсибилизация, волчаночноподобный синдром (редко);
- алоpecia (редко);
- уменьшение продукции слезной жидкости.

### Передозировка

**Симптомы:** спутанность сознания, диарея, тошнота, рвота, гастралгия, слабость, сонливость, частое глубокое дыхание, потеря слуха, звон (гул) в ушах.

**Лечение:** промывание желудка, назначение слабительного, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Глюкокортикоиды	Усиление их ульцерогенности
Непрямые антикоагулянты	Усиление их действия
Производные сульфонилмочевины	Усиление их гипогликемического действия
Сульфаниламиды	Ослабление их действия
Метотрексат	Повышение токсичности метотрексата
Рифампицин	Ослабление действия рифампицина
Спинолактон	Ослабление действия спинолактона
Фуросемид	Ослабление действия фуросемида

Группы и ЛС	Результат
Цианкобаламин	Замедление его абсорбции

### Синонимы

Месакол (Индия), Пентаса (Дания), Салазопиридазина суспензия 5% (Россия), Салазопиридазина таблетки 0,5 г (Россия), Салофальк (Германия), Свечи с салазопиридазином 0,5 г (Россия)

## Метилпреднизолон (Methylprednisolone)

Глюкокортикоиды

### Формы выпуска

Табл. 4 мг; 16 мг; 32 мг; 0,1 г

Сусп. д/ин. 40 мг

Сусп. д/ин. внутримыш. 40 мг/мл

Пор. лиоф. д/ин. 8 мг; 20 мг; 40 мг; 0,25 г; 0,1 г; 0,125 г; 0,5 г; 1 г

Р-р д/ин. 0,1 г

Р-р наружн. спиртовой 0,1%

Мазь 0,1%

Крем 0,1%

Эмульсия 0,1%

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Глюкокортикоид средней продолжительности действия.

### Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глю-

кортикостероидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF- $\kappa$ B, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия глюкокортикоидов связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF- $\kappa$ B — I $\kappa$ B $\alpha$ . В зависимости от дозы, эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро **абсорбируется** из ЖКТ, абсорбция составляет более 70%. Имеет эффект "первого прохождения".

При в/м введении всасывание — полное и достаточно быстрое (быстрее всасывается сукцинат, медленнее — ацетат). Всасывание при введении в мышцы бедра более быстрое, чем при введении в ягодичные мышцы. **Биодоступность** при в/м введении — 89%.

**Связывается** с белками плазмы на 62% (только с альбумином), независимо от введенной дозы.  $C_{\max}$  после приема внутрь — 1,5 ч, при в/м введении — 0,5—1 ч.  $C_{\max}$  в плазме после в/в введения

в дозе 30 мг/кг достигается в течение 20 мин; в/в капельного введения в дозе 1 г — 20 мкг/мл — в течение 30—60 мин. После в/м введения 40 мг примерно через 2 ч достигается  $C_{\max}$  в плазме, составляющая 34 мкг/мл.  $T_{1/2}$  — 3—4 ч.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, последнее используют в родовой период (за 24 ч до родов) для стимуляции выработки сурфактанта легкими плода. Метаболиты обнаруживаются в материнском молоке.

**Метаболизируется** преимущественно в печени, метаболиты (11-кето и 20-оксисоединения) не обладают гормональной активностью и **выводятся** преимущественно почками (около 85% введенной дозы обнаруживается в течение 24 ч в моче и около 10% — в кале). При хронической почечной недостаточности выведение не меняется.

### Показания

- Системные заболевания соединительной ткани (обострение или поддерживающая терапия): СКВ, острая ревматическая лихорадка, дерматомиозит (полимиозит); системные некротизирующие васкулиты; аллергические реакции тяжелого течения: крапивница, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная экзантема, поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма тяжелого течения, сывороточная болезнь, анафилактический шок, анафилактоидные реакции; атопический дерматит, контактный дерматит (с поражением большой поверхности кожи), гранулематозные заболевания кожи; кожные заболевания: пузырчатка, буллезный герпетиформный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона, эксфолиативный дерматит, микозы, псориаз, себорейный дерматит; интерстициальные заболевания легких (острый альвеолит,

фиброз легких, саркоидоз II—III ст.), легочный туберкулез, аспирационная пневмония; язвенный колит, болезнь Крона, локальный энтерит, гепатит; аутоиммунные заболевания почек и печени; ревматический артрит, острый подагрический артрит, посттравматический остеоартрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, синдром Стилла у взрослых, хронический старческий полиартрит, бурсит, острый неспецифический тендосиновит, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синовит при остеоартрозе, эпикондилит), острый лимфатический и миелоидный лейкозы, агранулоцитоз, панмиелопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура взрослых (только в/в), вторичная тромбоцитопения у взрослых, эритробластопения (эритроцитарная анемия), врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия; лимфома, миелома; рассеянный склероз, миастения, туберкулезный менингит (с соответствующей химиотерапией); глазные болезни: герпес, воспаление переднего сегмента, диффузный увеит и хориоидит, симпатическая офтальмия, кератит, хориоретинит, неврит зрительного нерва, ирит и иридоциклит.

- Паллиативное лечение в составе комбинированной терапии — лейкоз, лимфома; аллергические заболевания глаз (аллергические язвы роговицы, аллергический конъюнктивит); респираторные заболевания: бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся др. терапии); рак легкого (в комбинации с цитостатиками); пересадка органов; отек мозга вследствие опухоли, связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы.
- Шок вследствие надпочечниковой недостаточности; шок (ожоговый, трав-

матический, кардиогенный), негнойный тиреоидит; рассеянный склероз; надпочечниковая недостаточность (синдром Аддисона, адреногенитальный синдром, врожденная гипоплазия надпочечников, состояние после удаления надпочечников).

- Гиперкальциемия, связанная с раковым процессом, тошнота и рвота при проведении цитостатической терапии.
- Местное введение или инфильтрация (для введения в синовиальную жидкость или мягкие ткани (депо-форма): вспомогательная терапия в остром периоде синовита, ревматоидного артрита (моно-, олигоартрит), подагрического артрита, эпикондилита, неспецифического тендосиновита, посттравматического остеоартроза, артроза, периартрита, спондилита, тендовагинита; при неврите, невралгии (особенно, ишиалгия, брахиалгия, люмбаго); при язвенном колите — в клизмах.
- Для введения в патологические очаги (депо-форма): келоидные рубцы, локализованные гипертрофические, инфильтративные и воспалительные очаги при красном плоском лишае, псориазе, псориатических бляшках, кольцевидных гранулемах, атопическом дерматите, дискоидной красной волчанке, диабетическом липоидном некробиозе, гнездной алопеции; кистозные опухоли апоневроза или сухожилия.

### Способ применения и дозы

**В/м** — по 4—60 мг 1 р/сут.

**Внутрь** по 4—80 мг 1 р/сут.

**Внутрисуставно** 4—8 мг 1 р/сут (производится только депо-формой метилпреднизолона).

**Ректально** 40—120 мг 1 р/сут в виде клизм — раствор смешивают со 100 мл физиологического раствора для улучшения всасывания в сигмовидной и нисходящей кишке.



**Максимальная разовая доза:** 100 мг.

**Максимальная суточная доза:** 250 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Противопоказан недоношенным детям.
- Для кратковременного лечения высокими дозами по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют.

### Предостережения, контроль за терапией

- Метилпреднизолон рекомендуется вводить отдельно от других ЛС (в/в болюсно либо через другие капельные системы, как второй раствор), т.к. он образует нерастворимые соединения.

#### Во время лечения следует:

- избегать проведения вакцинации из-за возможного снижения иммунного ответа;
- при активном туберкулезном процессе применять лишь в сочетании с соответствующей противотуберкулезной терапией;
- учитывать, что метилпреднизолон не эффективен при септическом шоке (возможно повышение летальности) и вследствие слабого минералокортикоидного эффекта не используется для заместительной терапии при болезни Аддисона;
- при проведении инъекции новорожденному и, особенно недоношенному ребенку, использовать в качестве растворителя дистиллированную воду;
- соблюдать особую осторожность при введении пациентам с тяжелой артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью (необходим мониторинг ЭКГ и АД);
- у пациентов с сахарным диабетом контролировать уровень глюкозы в крови;
- проводить рентгенологический контроль за костно-суставной системой (снимки позвоночника, кисти);
- знать, что метилпреднизолон вызывает лейкоцитурию, что может иметь диагностическое значение для выявления скрытой лейкоцитурии при заболеваниях почек и мочевыводящих путей;
- при стрессах увеличить дозы;
- при несоблюдении правил приема учитывать возможность развития “синдрома отмены”;
- не вводить глубоко внутривенно, а депо-формы — нерекондованными способами (например в/в).

#### С осторожностью назначают:

- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, кишечном анастомозе (в ближайшем анамнезе), неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите;
- при сахарном диабете, нарушении толерантности к углеводам, гиперлипидемии;
- при миастении, остеопорозе;
- при гипо- или гипертиреозе;
- при психических заболеваниях (в анамнезе);
- при простом, опоясывающем герпесе (виремическая фаза), ветряной оспе, кори; в период за 8 нед до вакцинации и 2 нед после;
- при амебиазе, стронгилоидозе, системном микозе;
- при активном, латентном туберкулезе, СПИДе;
- при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии;
- при тяжелом нарушении функции печени (особенно сопровождающимся гипоальбуминемией) или почек;
- при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита);
- при лимфоме после прививки БЦЖ;
- при открыто- и закрытоугольной глаукоме;

- при беременности;
- при кормлении грудью;
- при внутрисуставном применении с искусственным суставом, нарушениях свертывающей системы крови, внутрисуставном переломе, периартикулярном инфекционном процессе (в т.ч. в анамнезе);
- для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с амнионитом, при маточном кровотечении, инфекционных заболеваниях матери, плацентарной недостаточности, преждевременном разрыве оболочки плодного пузыря;
- при беременности (I триместр).

Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- стероидная язва;
- панкреатит;
- язвенный эзофагит;
- вздутие живота.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- повышение внутричерепного давления;
- псевдоопухоль мозжечка;
- изменения психики (бессонница, эйфория, депрессия, психоз);
- судороги.

### Со стороны ССС:

- гипокалиемия (слабо выраженная);
- изменения на ЭКГ;
- метаболический алкалоз;
- сердечная недостаточность;
- повышение АД;
- тромбоз.

### Со стороны эндокринной системы:

- синдром Иценко—Кушинга — нарушение распределения жира (лунооб-

разное лицо, ожирение верхней половины тела);

- аменорея (у женщин);
- стрии;
- надпочечниковая недостаточность;
- снижение толерантности к глюкозе;
- стероидный диабет;
- гирсутизм.

### Со стороны обмена веществ:

- отрицательный азотный баланс из-за катаболизма белков.

### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- гипокальциемия;
- остеопороз;
- миопатия;
- атрофия скелетной мускулатуры;
- миастения;
- похудение (особенно при совместном применении антиметаболитов);
- замедление роста детей (преждевременное закрытие ядер окостенения);
- патологические переломы;
- разрыв сухожилий;
- асептический некроз головки плечевой и бедренной кости;
- артропатия по типу Шарко.

### Со стороны органов чувств:

- повышение внутриглазного давления с риском повреждения зрительного нерва;
- задняя субкапсулярная катаракта;
- трофические изменения роговицы;
- экзофтальм.

### Со стороны кожных покровов:

- петехии;
- экхимоз;
- стероидные угри;
- истончение и хрупкость кожи;
- стрии;
- пиодермия;
- кандидозы; гипо- и гиперпигментация;
- замедление процессов регенерации.

### Аллергические реакции:

- крапивница;
- анафилактический шок;

## ■ бронхоспазм.

**Другие реакции:**

- обострение инфекций (в т.ч. протекавших латентно; появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация);
- повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- отеки;
- “синдром отмены”.

**Взаимодействия**

Группы и ЛС	Результат
АКТГ	Усиление действия
Антациды	Снижение всасывания метилпреднизолона при одновременном назначении антацидов
Антитиреоидные ЛС	Снижение клиренса метилпреднизолона при гипо- или повышении при гипертиреозе (дозу метилпреднизолона подбирают на основании результатов функциональных тестов)
Барбитураты	Снижение терапевтического действия
Вакцины живые	Снижение эффективности вакцин (живые вакцины на фоне метилпреднизолона могут спровоцировать заболевание)
Гипогликемические ЛС	Снижение действия гипогликемических ЛС
Глюкокортикостероиды	Повышение риска развития гипокалиемии
Ингибиторы карбоангидразы	Повышение риска развития гипокалиемии
Ингибиторы функции коры надпочечников	При одновременном назначении необходимо повышение доз метилпреднизолона
Натрийсодержащие ЛС	Повышение риска развития отеков и повышения АД
НПВС	Повышение опасности развития ulcerации ЖКТ и кровотечения
Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы	Увеличение клиренса, повышение $T_{1/2}$ , усиление терапевтических и токсических эффектов метилпреднизолона

Группы и ЛС	Результат
Производные кумарина	Усиление антикоагулянтного действия
Сердечные гликозиды	Повышение риска возникновения аритмий
Тиазидные диуретики	Повышение риска развития гипокалиемии
Тиреоидные гормоны	Снижение клиренса метилпреднизолона при гипо- или повышении при гипертиреозе (дозу метилпреднизолона подбирают на основании результатов функциональных тестов)
Амфотерицин В	Повышение риска развития гипокалиемии
Ацетилсалициловая кислота	Ускорение выведения ацетилсалициловой кислоты, снижение ее уровня в крови (при отмене метилпреднизолона уровень салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений)
Изониозид	Увеличение метаболизма изониозида, особенно у медленных ацетиляторов, снижение плазменных концентраций ЛС
Индометацин	Увеличение риска развития побочных эффектов метилпреднизолона за счет вытеснения его из связи с альбуминами
Кетоконазол	Снижение клиренса метилпреднизолона и увеличение токсичности
Мекселитин	Увеличение метаболизма мекселитина, особенно у медленных ацетиляторов, снижение плазменных концентраций ЛС
Митотан	При одновременном назначении необходимо повышение доз метилпреднизолона
Паратгормон	Препятствует остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном
Парацетамол	Повышение риска развития гепатотоксичности за счет индукции печеночных ферментов и образования токсичного метаболита парацетамола
Рифампицин	Снижение терапевтического действия
Соматотропин	Снижение эффективности соматотропина при одновременном назначении с высокими дозами метилпреднизолона

Группы и ЛС	Результат
Теофиллин	Снижение терапевтического действия
Фенитоин	Снижение терапевтического действия
Эргокальциферол	Препятствуют остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном
Этанол	Повышение опасности развития язвы ЖКТ и кровотечения

### Синонимы

Депо-Медрол (Бельгия), Депо-Медрол (США), Медрол (Бельгия), Метилпреднизолон Софарма (Болгария), Метипред (Финляндия), Солу-Медрол (США)

## Метоклопрамид (Metoclopramide)

ЛС, повышающие тонус и моторику ЖКТ

### Формы выпуска

*Р-р д/ин. 0,5%; 5 мг/мл; 10 мг/2 мл*

*Р-р для приема внутрь 0,1%; 1 мг/мл*

*Табл. 5 мг; 10 мг*

*Табл. дел. 10 мг*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Противорвотное и противоикотное средство, прокинетики; производное замещенного бензамида. Антагонист дофаминовых рецепторов.

### Механизм действия

Блокируя центральные дофаминовые  $D_2$ -рецепторы и серотониновые  $5-HT_3$ -рецепторы (в больших дозах) хеморецепторной триггерной зоны (см. "Домперидон") и ослабляя чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилоруса и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру, оказывает

противорвотное действие. Через гипоталамус и парасимпатическую нервную систему (иннервация ЖКТ) оказывает регулирующее и координирующее влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в т.ч. повышает тонус нижнего сфинктера пищевода в покое). В прокинетическом действии имеет значение блокада периферических дофаминовых  $D_2$ -рецепторов (см. "Домперидон") и стимуляция серотониновых  $5-HT_4$ -рецепторов (см. "Цизаприд").

### Основные эффекты

- Оказывает противорвотное и противоикотное действие.
- Усиливает тонус и моторику желудка и тонкой кишки, ускоряет опорожнение желудка, уменьшает гиперацидный стаз, препятствует пилорическому и эзофагеальному рефлюксу. Нормализует отделение желчи (повышает давление в желчном пузыре и желчных протоках), уменьшает спазм сфинктера Одди, устраняет дискинезию желчного пузыря.
- Не обладает м-холиноблокирующими, антигистаминными, антисеротониновыми и ганглиоблокирующими свойствами; не влияет на тонус кровеносных сосудов мозга, АД, дыхание, а также на функцию почек и печени, кроветворение, секрецию желудка и поджелудочной железы. Стимулирует секрецию пролактина (подобно другим блокаторам дофаминовых рецепторов).
- Увеличивает чувствительность тканей к ацетилхолину (действие не зависит от вагусной иннервации, но устраняется холиноблокаторами).
- Стимулируя секрецию альдостерона, усиливает задержку натрия и выведение калия.
- Начало действия на ЖКТ отмечается через 1—3 мин после в/в введения, 10—15 мин — после в/м введения,

20—40 мин — после перорального приема и проявляется ускорением эвакуации содержимого желудка (примерно от 0,5—6 ч, в зависимости от пути введения) и противорвотным эффектом (продолжается 12 ч).

### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается,  $C_{\max}$  достигается в плазме через 30—120 мин. В связи с частичным разрушением в печени после всасывания биодоступность составляет 50—75%. Связывается с белками плазмы на 13—30%. Объем распределения — 3,5 л/кг. Терапевтический эффект после приема внутрь и в/в введения одинаков. Метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  составляет 4—6 ч, при ХПН — 14 ч. Выводится в основном почками в течение 24—72 ч (85% дозы), 30% в неизменном виде. Легко проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком

### Показания

- Рвота, тошнота (наркоз, лучевая терапия, заболевания печени и почек, черепно-мозговая травма, мигрень).
- Коррекция рвотного действия ЛС (препараты наперстянки, цитостатики, антибиотики, морфин).
- Рвота беременных.
- Икота различного генеза.
- Атония и гипотония желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. послеоперационная, на фоне диабетической нейропатии).
- Рефлюкс-эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей.
- Метеоризм.
- В составе комплексной терапии: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ускорение перистальтики при проведении рентгеноконтрастных исследований ЖКТ.

**Другие показания:**

- синдром Туретта (генерализованные тики и вокализмы у детей).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** назначают взрослым до еды по 5—10 мг 3—4 р/сут.

**В/м** или **в/в** при рвоте, выраженной тошноте — 10 мг. Максимальная разовая доза — 20 мг, суточная — 60 мг (для всех путей введения).

Детям старше 6 лет — по 2,5—5 мг 1—3 раза в день (в виде таблеток, капель, раствора для приема внутрь, инъекций). Детям младше 6 лет — внутрь в каплях или парентерально. Максимальная разовая доза — 0,1 мг/кг.

Перед рентгенологическим исследованием взрослым в/в по 10—20 мг или внутрь (за 5—15 мин до начала исследования) 15—30 мг. Больным с клинически выраженной печеночно-почечной недостаточностью вначале назначают дозу в 2 раза меньше обычной, последующая доза зависит от индивидуальной реакции больного на метоклопрамид.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кровотечения в ЖКТ.
- Кишечная непроходимость.
- Перфорация ЖКТ (в т.ч. состояния, когда усиление двигательной активности ЖКТ нежелательно).
- Феохромоцитома (возможен гипертензивный криз в связи с выбросом катехоламинов из опухоли).
- Эпилепсия.
- Глаукома.
- Экстрапирамидные расстройства, болезнь Паркинсона.
- Пролактинзависимые опухоли.
- Рвота на фоне лечения или передозировки нейролептиками.
- Рвота у больных раком молочной железы.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.

- Ранний детский возраст (до 2 лет).

## Предостережения, контроль за терапией

- Метоклопрамид неэффективен при рвоте вестибулярного генеза.
  - Не следует назначать после операций на ЖКТ (как пилоропластика или анастомоз кишечника), поскольку энергичные мышечные сокращения препятствуют заживлению швов.
  - На фоне применения метоклопрамида возможны искажения данных лабораторных показателей функции печени и определения концентрации альдостерона и пролактина в плазме.
  - В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
  - Большинство побочных эффектов возникает в течение 36 ч от начала лечения и исчезает в течение 24 ч после отмены. Лечение должно быть по возможности кратковременным.
  - В период лечения не употреблять этанол из-за риска развития осложнений.
- Следует с осторожностью назначать:**
- в детском возрасте (до 14 лет с особой осторожностью производить парентеральное введение);
  - при почечной и/или печеночной недостаточности;
  - при бронхиальной астме;
  - при АГ.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- запор или диарея;
- редко — сухость во рту.

### Со стороны ЦНС и органов чувств:

- экстрапирамидные расстройства: спазм лицевой мускулатуры, тризм, ритмическая протрузия языка, буль-

барный тип речи, спазм экстраокулярных мышц (в т.ч. окулогирный криз), спастическая кривошея, опистотонус, мышечный гипертонус;

- паркинсонизм (гиперкинез, мышечная ригидность — проявление дофаминоблокирующего действия, риск развития у детей и подростков увеличивается при превышении дозы 0,5 мг/кг/сут, обратим);
- поздняя дискинезия (у пожилых, при ХПН после длительного лечения в течение не менее 1 года, сохраняется после прекращения лечения);
- сонливость;
- утомляемость;
- необычная усталость или слабость;
- тревожность;
- растерянность;
- головная боль;
- шум в ушах.

### Со стороны эндокринной системы:

- редко (при длительном приеме в высоких дозах) — гинекомастия, галакторея, нарушение менструального цикла.

### Аллергические реакции:

- крапивница.

### Другие эффекты:

- в начале лечения возможен агранулоцитоз;
- редко (при применении в высоких дозах) — бессимптомная слабая гиперемия слизистой оболочки носа.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы	Увеличение их эффективности при тяжелом рефлюкс-эзофагите
Нейролептики (особенно фенотиазинового ряда и производные бутирофенона)	Повышение риска развития экстрапирамидных расстройств
ЛС, угнетающие ЦНС (в т.ч. спирт этиловый)	Усиление угнетения ЦНС

Группы и ЛС	Результат
Ампициллин	Повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности
Ацетилсалициловая кислота	Повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности
Диазепам	Повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности
Дигоксин	Замедление всасывания дигоксина
Леводопа	Повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности
Парацетамол (ацетаминофен)	Повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности
Тетрациклин	Повышение всасывания (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка) и эффективности
Циметидин	Замедление всасывания циметидина
Этанол	Усиление действия этанола на ЦНС

### Синонимы

Апо-Метоклоп (Канада), Веро-Метоклопрамид (Россия), Клометол (СР Югославия), Меломид (Россия), Меломид гидрохлорид (Россия), Метамол (Израиль), Метоклопрамид (Индия), Метоклопрамид (Польша), Метоклопрамид (Россия), Метоклопрамид таблетки 0,01 г (Россия), Метоклопрамид-Акри (Россия), Метоклопрамид-ФПО (Россия), Перинорм (Индия), Реглан (Франция), Церутлан (Россия), Церукал (Германия), Церулан (Индия)

## Метокиния йодид (Metocinium iodide)

М-холиноблокаторы

### Формы выпуска

Р-р д/ин. 0,1%

Табл. 0,002 г

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Моночетвертичное аммониевое соединение.

### Механизм действия

Блокируя М-холинорецепторы (в одинаковой степени связывается с  $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$ -подтипами мускариновых рецепторов), препятствует взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. Преимущественно взаимодействует с периферическими М-холинорецепторами.

### Основные эффекты

- Снижает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (в т.ч. пищеварительной системы) и секрецию экзокринных желез.
- Повышает ЧСС, улучшает АВ-проводимость, уменьшает амплитуду, продолжительность и частоту сокращений матки. Способность вызывать расширение зрачка, повышение ВГД и паралич аккомодации выражена в значительно меньшей степени, чем у атропина. Оказывает более выраженное, чем последний, бронхолитическое действие.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит (в составе комбинированной терапии).
- В качестве средства для симптоматического устранения боли, ощущения дискомфорта и нарушения моторики ЖКТ: кишечная колика, желчная колика.

### Другие показания:

- почечная колика;
- гиперсекреция слюнных и бронхиальных желез;

- в анестезиологии при премедикации для уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез;
- для устранения повышенной возбудимости матки при угрозе преждевременных родов и поздних выкидышей, в т.ч. при операциях кесарева сечения.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Режим дозирования индивидуальный. Взрослым назначают по 2—4 мг 2—3 р/сут. Максимальная разовая доза — 5 мг, суточная — 15 мг.

**П/к, в/м или в/в** назначают по 500 мкг — 1 мг 2—3 р/сут. Максимальная разовая доза — 2 мг, суточная — 6 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Закрытоугольная глаукома.
- ДГПЖ.

### Предостережения, контроль за терапией

В случае проявления побочных эффектов следует уменьшить дозу препарата и увеличить интервал между введениями.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- сухость во рту; запор.

#### Со стороны ССС:

- тахикардия.

#### Со стороны органов чувств:

- расширение зрачков;
- нарушение аккомодации.

#### Другие эффекты:

- повышение ВГД;
- затруднение мочеиспускания.

### Синонимы

Метацин (Россия), Метацина таблетки 0,002 г (Россия)

## Метронидазол (Metronidazole)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

*Р-р д/ин.* 500 мг

*Р-р д/инф.* 500 мг

*Табл.* 200 мг; 250 мг; 400 мг

*Супп. ваг.* 100 мг

*Гель наружн.* 1%

*Сусп. орал.* 200 мг/5 мл

### Принадлежность к фармакологической группе

Нитроимидазол.

### Антимикробная активность

Метронидазол — один из основных антимикробных ЛС для лечения анаэробных и протозойных инфекций, характеризуется широким спектром действия в отношении большинства анаэробных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих (неклостридиальных), активен в отношении возбудителей протозойных заболеваний и некоторых бактерий из группы микроаэрофилов.

**Наиболее активен** в отношении большинства грамотрицательных анаэробных бактерий, включая группу *Bacteroides* spp. — *B. fragilis*, *B. caccae*, *B. uniformis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*; *Fusobacterium* — *F. nucleatum*, *F. necrophorum*; *Prevotella* spp. — *P. bivia*; *P. buccae*, *P. disiens*; *Porphyromonas* spp.; грамположительных анаэробных спорообразующих палочек — *Clostridium* spp. (включая *C. difficile*), *Eubacterium* spp.; грамположительных анаэробных кокков — *Peptococcus*; *Peptostreptococcus*; *T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia* (*L. intestinalis*), *Balantidium coli*.

**Менее активен** в отношении микроаэрофилов — *Helicobacter* spp., *H. pylori*;



*G. vaginalis*. К метронидазолу устойчивы большинство штаммов *Propionibacterium*.

**Не активен** в отношении факультативных анаэробов, аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, плазмодиев малярии, патогенных грибов и вирусов.

### Фармакокинетика

Хорошо и быстро **всасывается** после приема внутрь, биодоступность около 100%;  $C_{\text{max}}$  достигается через 1—2 ч и составляет в зависимости от дозы — от 6 до 40 мг/л; связывается с белками плазмы до 20%.

**Проникает** в ткани и жидкости организма, проходит гистогематические барьеры, обеспечивает терапевтические концентрации в ликворе и ткани мозга, проникает в грудное молоко. Медленно выводится из организма:  $T_{1/2}$  — 6—10 ч.

При повторных введениях кумулирует.

**Биотрансформируется** в печени с образованием двух метаболитов, из которых один (2-гидрокси-метил-метронидазол) обладает таким же антимикробным спектром, как метронидазол, но несколько уступает ему по степени активности; этот метаболит действует синергидно с метронидазолом, повышая его антимикробный эффект.

Метронидазол и его метаболиты **выводятся** в основном путем почечной экскреции до 60—80% причем около 20% составляет неизмененный метронидазол; от 6 до 15% выводится с желчью и фекалиями.

### Показания

#### Основные показания

- Заболевания, вызванные анаэробными бактериями, в том числе при смешанной аэробно-анаэробной инфекции (в комбинации с цефалоспоридами или фторхинолонами).

- Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы.
- Инфекция мягких тканей, костей, суставов, инфекция полости рта, околозубных тканей.
- Гинекологические инфекции: эндометрит, tuboовариальный абсцесс.
- Инфекции ЦНС: абсцесс мозга, менингит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- Псевдомембранозный колит.
- Бактериальные вагинозы.
- Инфекции, вызванные простейшими:
  - трихомониаз;
  - амебная дизентерия — кишечная и главным образом внекишечная генерализованная форма инфекции, включая амебный абсцесс печени и мозга;
  - лямблиоз;
  - балантидиаз.
- Комбинированная терапия инфекции, вызванной *H. pylori*.

#### Дополнительные показания

- Драгункулез (ришта — возбудитель *Dracunculus medinensis*), для уменьшения воспалительной реакции вокруг образующихся язв.
- Как радиосенсибилизирующее средство, парентерально, в высоких дозах по специальной методике при лучевой терапии опухолей; используется растворимая форма в виде гемисукцината метронидазола

#### Профилактика:

- анаэробной инфекции при хирургических вмешательствах;
- трихомонадной инфекции (у половых партнеров).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают во время или после еды, (или запивая молоком), не разжевывая.

Вводят **в/в** капельно, длительность инфузии 30—40 мин.

При **наружном применении** крем или гель наносят на предварительно очищенную кожу тонким слоем. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать.

**Интравагинально** применяют в виде интравагинальных свечей или таблеток, одновременно с приемом внутрь. Во время курса лечения следует избегать половых контактов.

**Детям** для приема **внутри** ЛС назначают в следующих дозах: в возрасте 1—3 лет — 1/4 дозы взрослого, в возрасте 3—7 лет — 1/3 дозы взрослого, 7—10 лет — 1/2 дозы взрослого.

ЛС в форме таблеток при трихомониазе назначают детям в возрасте 2—5 лет — 250 мг/сут; 5—10 лет — 250—375 мг/сут, старше 10 лет — 500 мг/сут. Суточную дозу следует разделить на 2 приема. Курс лечения — 10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте до 1 года — по 125 мг/сут, 2—4 лет — по 250 мг/сут, 5—8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг.

ЛС в форме суспензии для приема внутрь назначают при анаэробных бактериальных инфекциях детям в дозе 7 мг/кг каждые 8 ч, курс лечения — 7—10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте 2—5 лет — 200 мг/сут, 5—10 лет — 300 мг/сут, 10—15 лет — 400 мг/сут. Продолжительность лечения лямблиоза — 5 дней. Курс лечения можно повторить через 10—15 дней.

Детям в возрасте до 12 лет при гнойно-септических заболеваниях вводят **в/в** капельно в разовой дозе 7,5 мг/кг по той же схеме, что и взрослым

**Продолжительность** зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

**Режим дозирования при нарушении функции почек.**

При выраженных нарушениях функции почек (КК менее 10 мл/мин) суточную дозу для приема внутрь следует уменьшить в 2 раза.

При **в/в** введении пациентам с хронической почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза — не более 1 г, кратность введения — 2 р/сут.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к производным нитроимидазола.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Беременность (I триместр).
- Период грудного вскармливания.

## Предостережения, контроль за терапией

- Применение при беременности допустимо по жизненным показаниям во II и III семестрах при отсутствии более безопасных альтернативных средств.
- При применении у детей раннего возраста учитывать возможное увеличение периода полувыведения до 1 суток и более.
- При нарушении метаболической функции печени учитывать снижение метаболизма метронидазола, увеличение концентрации ЛС в крови выше терапевтических и риск нежелательных реакций в связи с передозировкой.
- При смешанной аэробно-анаэробной инфекции и комбинированном применении с фторхинолонами контролировать возможные нежелательные реакции со стороны ЦНС (в клинических наблюдениях не отмечены).

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- диарея;

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- кишечная колика;
- запоры;
- "металлический" привкус во рту;
- сухость во рту;
- глоссит;
- стоматит;
- панкреатит.

#### Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- нарушение координации движений;
- атаксия;
- спутанность сознания;
- раздражительность;
- депрессия;
- повышенная возбудимость;
- слабость;
- бессонница;
- головная боль;
- судороги;
- галлюцинации;
- периферическая нейропатия.

#### Со стороны мочевыводящей системы:

- дизурия;
- цистит;
- полиурия;
- недержание мочи;
- кандидоз;
- окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

#### Аллергические реакции:

- крапивница;
- кожная сыпь;
- гиперемия кожи;
- заложенность носа;
- лихорадка;
- артралгии;
- слезотечение.

#### Местные реакции:

- в месте в/в введения — тромбоз (боль, покраснение или отечность);
- при интравагинальном введении — ощущение жжения или раздражение полового члена у полового партнера;

- ощущение жжения или учащенное мочеиспускание;
- вульвит (зуд, жгучая боль или гиперемия слизистой оболочки в области наружных половых органов).

#### Другие реакции:

- нейтропения;
- лейкопения;
- уплощение зубца Т на ЭКГ;
- после окончания отмены ЛС — развитие кандидоза влагалища.

### Передозировка

**Симптомы:** при приеме внутрь или в/в введении тошнота, рвота, анорексия.

**Лечение:** симптоматическое. Специфического антидота нет.

### Взаимодействие

Метронидазол для в/в введения не рекомендуется смешивать с другими ЛС.

Группы и ЛС	Результат
ЛС, индуцирующие ферменты микросомального окисления в печени	Повышение элиминации метронидазола и уменьшение его концентрации в плазме крови
Препараты лития (векуроний)	Повышение концентрации лития в плазме крови и развитие симптомов интоксикации
Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	Усиление действия варфарина и других непрямым антикоагулянтов <sup>1</sup>
Дисульфирам	Возможно развитие неврологических симптомов <sup>2</sup>
Циметидин	Торможение метаболизма метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений
Этанол	Непереносимость этанола (подобно дисульфираму) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> При всех способах применения метронидазола

<sup>2</sup> Не следует назначать метронидазол пациентам, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель

<sup>3</sup> При всех способах применения метронидазола

### Синонимы

Акваметро (Индия), Апо-Метронидазол (Канада), Клион (Венгрия), Медазол

(Хорватия), Метрогил (Индия), Метролакэр (Индия), Метронидазол Ватхэм (Россия), Метронидазол Никомед (Дания), Метронидазол-Русфар (Россия), Метронидазол-ТАТ (Россия), Метронидазол-Тева (Израиль), Розамет (Хорватия), Росекс (Франция), Трихазол (Индия), Трихоброл (Россия), Трихопол (Россия), Флагил (Индия), Эфлоран (Словения)

## Морфин (Morphine)

Опиоиды

### Формы выпуска

Гранулы д/сusp. для приема внутрь  
30 мг; 60 мг; 100 мг

Капс. 30 мг; 60 мг; 200 мг

Капс. пролонг. 10 мг; 30 мг; 60 мг; 100 мг;  
120 мг

Р-р д/ин. 1%; 2%

Супп. рект. 60 мг; 100 мг; 200 мг

Табл. 10 мг; 15 мг; 30 мг; 60 мг; 100 мг

Табл. пролонг., п.о., 10 мг; 30 мг; 60 мг;  
100 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностью химической структуры

Опиоидный (наркотический) анальгетик, агонист опиоидных рецепторов (мю-, каппа-, дельта-), производное фенантрена.

### Механизм действия

Взаимодействует с центральными опиоидными рецепторами, в результате чего угнетает передачу болевых импульсов в ЦНС, снижает эмоциональную оценку боли, вызывает эйфорию (повышает настроение, вызывает ощущение душевного комфорта, благодушия и радужных перспектив вне зависимости от реального положения вещей), которая

способствует формированию лекарственной зависимости (психической и физической).

Взаимодействует с периферическими опиоидными рецепторами, в результате чего повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, в т.ч. бронхов, кишечника, моче- и желчевыводящих путей, вызывает спазм сфинктера Одди, ослабляет перистальтику кишечника и вызывает запор. Снижает секреторную активность ЖКТ и поджелудочной железы.

Аналгезию, угнетение дыхания, миоз, эйфорию и другие эффекты связывают с возбуждением мю-рецепторов (морфин их активирует в большей степени, чем другие типы рецепторов). Стимуляция каппа-рецепторов вызывает аналгезию, дисфорию, седативный эффект. Возбуждение дельта-рецепторов вызывает аналгезию, угнетение дыхания, снижение моторики кишечника.

### Основные эффекты

- Основной эффект — обезболивающий; вызывает эйфорию (особенно при повторном введении) или дисфорию (реже), оказывает успокаивающее действие. В высоких дозах дает снотворный эффект (сон обычно поверхностный и легко прерывается). Тормозит условные рефлексы, угнетает кашлевой центр, вызывает возбуждение центров глазодвигательных (миоз) и блуждающих (брадикардия) нервов. Повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов, вызывая бронхоспазм у больных бронхиальной астмой.
- Снижает основной обмен и температуру тела (угнетение центра терморегуляции). Угнетает дыхательный и, как правило, рвотный центры, поэтому повторное введение морфина или приме-

нение рвотных средств на фоне его действия рвоты не вызывает. Может стимулировать опиоидные рецепторы хеморецепторной триггерной зоны (см. "Домперидон") и вызывать тошноту и рвоту.

- Болеутоляющее действие развивается через 10—15 мин после п/к и перидурального введения, через 20—30 мин — после приема внутрь. Эффект однократно принятой дозы продолжается 3—5 ч, при перидуральном введении — 8—12 ч.
- Пролонгированную форму морфина в инъекционном растворе вводят только в/м, что обеспечивает быстрое и длительное поступление препарата в кровь из места инъекции. Местнораздражающего действия не оказывает. Длительность действия — 22—24 ч. По сравнению с обычным раствором морфина, болеутоляющий эффект пролонгированных форм развивается несколько позже, но продолжается дольше и в меньшей степени вызывает эйфорию, угнетение дыхания и моторики ЖКТ кишечника.
- При повторном п/к применении быстро развивается лекарственная зависимость (морфинизм); при регулярном приеме внутрь терапевтической дозы зависимость формируется несколько медленнее (через 2—14 дней от начала лечения). Синдром отмены может возникнуть спустя несколько часов после прекращения длительного курса лечения и достигнуть максимума через 36—72 ч.

### Фармакокинетика

Быстро **всасывается** при приеме внутрь (при этом значительная часть его инактивируется при первом прохождении через печень), п/к и в/м введении (при в/м введении раствора пролонгированного действия всасывание препарата осуще-

ствляется медленно). **Проникает** через ГЭБ и плацентарный барьер (может вызывать угнетение дыхательного центра у плода и поэтому не применяется для обезболивания родов), определяется в грудном молоке. **Объем распределения** — 4 л/кг.  $C_{\text{max}}$  достигается через 20 мин (в/в введение), 30—60 мин (в/м введение), 50—90 мин (п/к введение), 1—2 ч (прием внутрь). **Связывается** с белками плазмы — 30—35%.

$T_{1/2} \approx 2—4$  ч. **Метаболизируется** (в основном в печени, частично слизистой оболочкой кишечника), образуя в основном глюкурониды и сульфаты. Например, морфин-6-глюкуронид активнее морфина и действует дольше. **Выводится** преимущественно почками: около 10% — в течение 24 ч в неизменном виде, 80% — в виде глюкуронидных метаболитов, оставшаяся часть выводится с желчью. Небольшое количество выделяется всеми железами внешней секреции.

### Показания

- Выраженный болевой синдром, в т.ч. в послеоперационном периоде, при онкологических заболеваниях.
- Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря (введение морфина увеличивает тонус и перистальтику желудка, ускоряет его опорожнение и вызывает растяжение двенадцатиперстной кишки контрастным веществом, что способствует лучшему выявлению язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, опухолей; спазм сфинктера Одди создает благоприятные условия для рентгенологического исследования желчного пузыря).

### Другие показания:

- болевой синдром выраженной интенсивности при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, травмах;
- премедикация;

- кашель (при неэффективности ненаркотических противокашлевых препаратов);
- острая левожелудочковая недостаточность (в т.ч. отек легких).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым в разовой дозе 10—20 мг (для обычных форм) и 100 мг (для пролонгированных форм), высшая суточная (соответственно) — 50 и 200 мг; для детей старше 2,5 лет — 1—5 мг.

При послеоперационных болях (через 12 ч после операции) назначают в дозе 20 мг каждые 12 ч (пациентам с массой тела до 70 кг), 30 мг каждые 12 ч (при массе тела свыше 70 кг).

При приеме таблеток и капсул-ретард разовая доза — 10—100 мг, кратность приема — 2 р/сут (при невозможности глотания содержимое капсулы можно перемешать с мягкой пищей). При болях на фоне злокачественных заболеваний применяют таблетки-депо из расчета 0,2—0,8 мг/кг каждые 12 ч.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь: содержимое саше добавить к 10 мл (для приготовления суспензии из содержимого саше 20, 30 и 60 мг), 20 мл (для саше 100 мг) или 30 мл (для саше 200 мг) воды, тщательно перемешать и сразу выпить полученную суспензию (если часть гранул осталась в стакане, добавить небольшое количество воды, перемешать и выпить); назначают каждые 12 ч.

**П/к** введение проводят взрослым, назначая морфин в дозе 10 мг (разовая доза), при **в/м** или **в/в** — по 10 мг (высшая суточная доза 50 мг).

При наличии у больных острых и хронических болей препарат можно вводить перидурально: 2—5 мг в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Раствор для инъекций пролонгированного действия вводят в/м. Для больных с постельным режимом однократная су-

точная доза составляет 40 мг (8 мл) на 70 кг, для больных с активным двигательным режимом — 30 мг на 70 кг. Продолжительность болеутоляющего действия препарата в указанных дозах — 22—24 ч.

Суппозитории вводят **ректально**, предварительно очистив кишечник. Взрослым начальная доза 30 мг через каждые 12 ч.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Угнетение дыхательного центра.
- Выраженное угнетение ЦНС.
- Абдоминальные боли неясной этиологии.
- Травма головного мозга, внутричерепная гипертензия, судорожный синдром, эпилептический статус.
- Острая алкогольная интоксикация, делириозный психоз.
- Сердечная недостаточность вследствие хронических заболеваний легких, аритмия.
- Паралетический илеус.
- Состояния после хирургического вмешательства на желчевыводящих путях.
- Беременность, роды.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 2,5 лет).
- Одновременное лечение ингибиторами МАО.

### Предостережения, контроль за терапией

- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Не допускается употребление этанола.

#### Следует с осторожностью назначать:

- пациентам пожилого возраста;
- при кахексии;

- при ДГПЖ, стенозе мочеиспускательного канала;
- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при недостаточности коркового слоя надпочечников.

## Побочные эффекты

### Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- запор, атония кишечника;
- холестаза (в главном желчном протоке).

### Со стороны ЦНС:

- седативное или возбуждающее действие (особенно у пожилых пациентов);
- сонливость;
- галлюцинации;
- снижение способности к концентрации внимания;
- головокружение;
- повышение ВЧД.

### Со стороны ССС:

- снижение АД;
- брадикардия.

### Со стороны дыхательной системы:

- угнетение дыхания;
- бронхоспазм.

### Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение оттока мочи или усугубление этого состояния при ДГПЖ и стенозе мочеиспускательного канала.

### Другие эффекты:

- спазм гладких мышц;
- миоз;
- лекарственная зависимость, толерантность, синдром отмены (мидриаз, слезотечение, астения, гипоксия, мышечные сокращения, головная боль, бессонница, боль в конечностях, потливость, рвота, понос, тахикардия, повышение АД, гипертермия и другие вегетативные симптомы).

## Передозировка

**Симптомы:** редкое дыхание, брадикардия, снижение АД, гипотермия, беспло-

койство, сухость во рту, делирий, внутривенная гипертензия (с угрозой последующего нарушения мозгового кровообращения), галлюцинации, миоз, мышечная ригидность, судороги, в тяжелых случаях — остановка дыхания, кома.

**Лечение:** промывание желудка (при приеме внутрь), проведение интенсивной терапии, направленной на восстановление дыхания и поддержание сердечной деятельности и АД, в/в введение специфического антагониста опиоидных анальгетиков налоксона (в разовой дозе 0,2—0,4 мг, с повторным введением через 2—3 мин до достижения суммарной дозы 10 мг).

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Анксиолитики	Усиление действия этих ЛС
Барбитураты	Выраженное угнетение ЦНС при одновременном применении морфина и барбитуратов. Уменьшение обезболивающего действия морфина и других наркотических анальгетиков, развитие перекрестной толерантности при систематическом приеме барбитуратов, особенно фенobarбитала
Бета-адреноблокаторы	Возможно усиление угнетающего действия морфина на ЦНС
Местноанестезирующие ЛС	Усиление действия этих ЛС
Общеанестезирующие ЛС	Усиление действия этих ЛС
Седативные ЛС	Усиление действия этих ЛС
Снотворные ЛС	Усиление действия этих ЛС
Допамин	Уменьшение анальгезирующего действия морфина
Налоксон	Восстановление дыхания и устранение анальгезии после применения морфина
Хлорпромазин	Усиление миотического, седативного и анальгезирующего эффектов морфина
Циметидин	Усиление угнетения дыхания

## Синонимы

Морфилонг (Россия), Морфина гидрохлорид (Россия), Морфина гидрохлори-

да раствор 1% в шприц-тюбиках (Россия), Морфина гидрохлорида раствор для инъекций 1% (Украина), Морфина гидрохлорида раствор для инъекций 1% (Россия), Морфина гидрохлорида таблетки 0,01 г (Россия), МСТ континус (Австрия), МСТ континус (Великобритания), М-Эслон (Германия), Скенан (Франция)

## Морфин/наркотин/ папаверина гидрохлорид/ кодеин/тебаин (Morphine/narcotinum/ papaverine hydrochloride/codeine/tebainum)

Опиоиды

### Формы выпуска

Р-р д/ин. 1%; 2%

Р-р д/ин. п/к 2%

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Опиоидный анальгетик, агонист опиоидных рецепторов; смесь гидрохлоридов 5 алкалоидов опия фенантренового (морфин, кодеин, тебаин) и изохинолинового (папаверин, наркотин) ряда; содержит 48—50% морфина и 32—35% других алкалоидов. Порошок от кремового до коричневатого-желтого цвета. Растворим в воде (1:15), трудно растворим в спирте (1:50). Водный раствор при взбалтывании сильно пенится. Растворы омнопона содержат в 1 мл 1% раствора (и соответственно в 1 мл 2% раствора): морфина гидрохлорида 6,7 мг (13,4 мг), наркотина 2,7 мг (5,4 мг), папаверина гидрохлорида

0,36 мг (0,72 мг), кодеина 0,72 мг (1,44 мг), тебаина 0,05 мг (0,1 мг); рН растворов 2,5—3,5.

### Механизм действия и основные эффекты

Близок к морфину (см.) по фармакодинамике. Однако он в меньшей степени, чем морфин, нарушает функции гладкомышечных органов (спазмы), т.к. содержит папаверин (см.) и наркотин, обладающие спазмолитической активностью.

### Показания

- Болевой синдром (различной этиологии), в т.ч. кишечная колика, желчная колика.

### Другие показания:

- почечная колика.

### Способ применения и дозы

П/к вводят взрослым по 1 мл 1—2% раствора. Высшие дозы: разовая — 0,03 г, суточная — 0,1 г.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Дыхательная недостаточность.
- Старческий возраст.
- Кахексия.
- Травма черепа, геморрагический инсульт.
- Острые заболевания внутренних органов до установления диагноза.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

- Следует учитывать, что могут развиться привыкание и наркотическая зависимость.

### Побочные эффекты

#### Со стороны органов ЖКТ:

- тошнота;



- рвота;
- запор.

**Другие эффекты:**

- угнетение дыхания;
- задержка мочеиспускания;
- аллергические реакции.

**Синонимы**

Омнопон (Украина), Омнопона раствор для инъекций (Россия)

	<b>Мотилак®</b>
	<b>(Motilak®)</b>
	<b>Верофарм</b>
	<b>(Белгородский филиал) (Россия)</b>
Домперидон (Domperidone)	
Противорвотные ЛС	

**Формы выпуска**

Табл., п.о., № 30 по 0,01 г

**Механизм действия и основные эффекты**

Блокирует периферические и центральные (в триггерной зоне рвотного центра головного мозга) дофаминовые рецепторы. Устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию ЖКТ. Повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, нормализует сократительную функцию двенадцатиперстной кишки. Оказывает противорвотное действие и устраняет тошноту. Успокаивает икоту. Повышает уровень пролактина в сыворотке крови.

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь домперидон быстро **всасывается**. Максимальная концентрация препарата в крови отмечается через 1 ч. Связь с белками плазмы — 90%. **Не проникает** через ГЭБ. **Метаболизируется** в печени и в стенке кишечника. **Выводится** через кишечник (66%) и почками (33%).

**Показания**

- Мотилак является патогенетической терапией функциональной диспепсии.
- Рвота, тошнота любого генеза (в т.ч. на фоне функциональных и органических заболеваний, инфекций, при токсемии, лучевой терапии, нарушениях диеты, приеме лекарственных средств; эндоскопических и рентгеноконтрастных исследованиях ЖКТ).
- Хронические гастриты — в составе комплексной терапии.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — в качестве патогенетической терапии.
- Симптомы "ночной изжоги".
- Состояния, сопровождающиеся гипокинезией желчевыводящих протоков (хронический холецистит с гипокинезией, постхолецистэктомический синдром).
- Терапия хронических панкреатитов (в сочетании с ферментными препаратами).
- Икота.
- Атония ЖКТ (в т.ч. послеоперационная).
- Вторичный гастропарез у пациентов с соматическими заболеваниями.
- Для ускорения перистальтики при проведении рентгеноконтрастных исследований ЖКТ.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Кровотечения из ЖКТ.
- Механическая кишечная непроходимость.
- Перфорация желудка или кишечника.
- Пролактиннома.
- Период лактации.
- Беременность.
- Детский возраст до 5 лет и дети с массой тела до 20 кг.

## Предостережения

С осторожностью применяют при выраженной почечной/печеночной недостаточности.

## Способ применения и дозы

**При хронических заболеваниях, хронических нарушениях моторики, постоянной тошноте и рвоте**

**Внутри** по 1—2 таблетке 3 раза в течение дня. При необходимости — дополнительный прием в той же дозе на ночь (предпочтительно за 15—30 мин до еды для улучшения всасывания препарата).

**При редком развитии симптомов и при острых состояниях (диспепсические проявления после еды, тошнота, рвота)**

**Внутри** по 1—2 таблетки. Начало действия: через 1—3 мин. Продолжительность действия: 2—3 ч. При отсутствии эффекта: через 15 мин можно повторить прием в той же дозе. В экстренных случаях для ускоренного наступления эффекта возможно применение таблетки "под язык". Для больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы, кратность приема не должна превышать 1—2 раз в течение дня при неизменной разовой дозе.

## Побочные эффекты

**Аллергические реакции:** кожная сыпь, крапивница. **Редко:** гиперпролактинемия (галакторея, гинекомастия), проходящие после отмены препарата.

## Взаимодействие

Антацидные препараты снижают биодоступность домперидона. Антихолинергические препараты нейтрализуют действие домперидона.

**Условия отпуска из аптек:** препарат отпускается из аптек без рецепта врача.

**Регистрационное удостоверение:**

№ 001852/01-2002 от 12.11.2002

	<b>Мотилиум®</b> <b>(Motilium®)</b>
	<b>Janssen-Cilag (Бельгия)</b>
Домперидон (Domperidone)	
Противорвотные ЛС. Стимуляторы моторики ЖКТ	

## Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг

Таблетки лингвальные 10 мг

Суспензия для приема внутрь — 1 мг/мл

Суспензия снабжена пипеткой-дозатором, позволяющая отмерять дозу по массе ребенка.

## Механизм действия и основные эффекты

Противорвотное действие обусловлено сочетанием гастрокинетического действия и антагонизма к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов. Увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, ускоряет опорожнение желудка, и повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода.

## Фармакокинетика

$C_{\max}$  в плазме достигается через 1 ч.

Связывание с белками плазмы составляет 91—93 %.

**Метаболизируется** в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Выводится через кишечник (66%) и почками (33%); в неизмененном виде выводится 10% и 1% от величины дозы соответственно.  $T_{1/2}$  составляет 7—9 ч.

## Показания

- Комплекс диспепсических симптомов, обусловленных замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом (чувство переполнения в эпигастрии, боль

- в верхней части живота; отрыжка, метеоризм; изжога).
- Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванные радиотерапией, лекарственной терапией или нарушением диеты.
- В педиатрической практике препарат показан при синдроме срыгивания, циклической рвоте, желудочно-пищеводном рефлюксе и других нарушениях моторики желудка.

## Способ применения и дозы

### Хроническая диспепсия.

**Взрослые:** по 10 мг 3 р/сут, за 15—30 мин до еды и, в случае необходимости, перед сном.

**Дети:** по 2,5 мл суспензии на 10 кг массы тела, 3 р/сут до еды и, в случае необходимости, перед сном.

При необходимости указанную дозировку можно удвоить (за исключением детей в возрасте до 1 года).

### Тошнота и рвота.

**Взрослые:** по 20 мг 3—4 р/сут до еды и перед сном.

**Дети:** по 5 мл суспензии на 10 кг массы тела 3—4 р/сут перед едой и перед сном.

## Противопоказания

- Установленная непереносимость препарата.
- Желудочно-кишечное кровотечение, механическая непроходимость или перфорация.
- Пролактиннома.

## Предостережения, контроль за терапией

- При сочетанном применении с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды.
- Больным с печеночной недостаточностью назначают с осторожностью.

- Пациентам с почечной недостаточностью коррекция разовой дозы не требуется, но кратность приема не должна превышать 1—2 р/сут.

## Побочные эффекты

Наблюдаются редко (спазмы кишечника; экстрапиримидные расстройства; сыпь, крапивница; повышение уровня пролактина в плазме).

## Взаимодействие

При одновременном применении антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие, а противогрибковые препараты азолового ряда, антибиотики из группы макролидов, ингибиторы ВИЧ-протеазы, нефазодон могут вызывать повышение уровня домперидона в плазме.

**Регистрационное удостоверение (сусп. для приема внутрь):**

**П № 014062/01-2002 от 03.06.02**

**Регистрационное удостоверение**

**(табл., покр. обол.): П № 014853/01-2003 от 25.03.03**

**Регистрационное удостоверение (лингвальные таблетки):**

**П № 011655/01-2000 от 27.01.2000**

 <p><b>Мукофальк®</b> <b>(Mucofalk®)</b> <b>Dr. Falk (Германия)</b></p>
<p>Комбинированное ЛС растительного происхождения</p>
<p>Противодиарейные ЛС. Слабительные ЛС. Другие гиполипидемические ЛС</p>

## Формы выпуска и состав

1 пакетик с 5 г гранул для приготовления суспензии для приема внутрь с запахом яблока или апельсина содержит гидрофильных волокон из наружной оболочки семян подорожника (*Plantago ovata*) 3,25 г; в коробке 20 пакетиков.

## Механизм действия

Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника удерживают воду в количестве, во много раз превосходящем их массу. За счет этого увеличивается объем кала, и он размягчается. Кроме того, увеличивается масса кишечных бактерий и количество продуктов бактериального расщепления, особенно короткоцепочечных жирных кислот, также регулирующих моторику кишечника. Препарат нормализует функцию кишечника, не являясь при этом классическим слабительным средством (эффективен не только при запорах, но и при функциональной диарее) и не оказывая раздражающего действия. В результате повышенного связывания в кишечнике солей желчных кислот компонентами препарата способствует снижению уровня холестерина в крови. Практически не имеет пищевой ценности, не абсорбируется и не вызывает привыкания.

## Основные эффекты

**Нормализующее функции кишечника, гипохолестеринемическое.** Предотвращает сгущение кишечного содержимого и облегчает его пассаж. Способствует снижению уровня холестерина в крови.

## Фармакокинетика

Практически не всасывается из ЖКТ.

## Показания

- Запор (привычный и у беременных).
- Синдром раздраженного кишечника.
- Дивертикулярная болезнь.
- Трещины заднего прохода и геморрой (для размягчения консистенции кала).
- Операции в аноректальной области (послеоперационный период).
- Функциональная диарея (для нормализации стула).
- Язвенный колит и болезнь Крона.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым и детям — по 5 г (1 па-

кетик) 2—6 р/сут. Перед употреблением содержимое пакетика высыпают в стакан, который медленно наполняют холодной водой, затем размешивают, тотчас выпивают и запивают еще одним стаканом жидкости (в сутки необходимо выпивать не менее 1,5 л жидкости).

## Противопоказания

- Органические стриктуры ЖКТ.
- Угрожающая или имеющаяся кишечная непроходимость.
- Труднокомпенсируемый сахарный диабет.

## Предостережения, контроль за терапией

Не следует назначать одновременно с препаратами антидиарейного действия или препаратами, угнетающими моторику кишечника (из-за возможного замедления всасывания). Иногда требуется уменьшение дозы инсулина у больных инсулинзависимым сахарным диабетом.

Из-за ограниченного опыта применения в педиатрической практике препарат не назначают детям в возрасте до 12 лет.

**Особые указания:** количество углеводов, содержащихся в 5 г гранулята, соответствует 0,064 ХЕ.

## Побочные эффекты

Возможно некоторое усиление метеоризма и появление ощущения переполнения в животе в первые дни приема.

## Взаимодействие

Может замедлять всасывание одновременно принимаемых лекарственных препаратов.

**Регистрационное удостоверение (гран. д/сusp. для приема внутрь с апельс.):**  
№ 014176/01-2002 от 28.06.2002

**Регистрационное удостоверение (гран. д/сusp. для приема внутрь с яблок.):**  
№ 014176/01-2002 от 28.06.2002

 <b>Мезим® форте</b> <b>(Mezym® forte)</b> Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)
Панкреатин (Pancreatin)
Ферментные ЛС

### Формы выпуска и состав

*Мезим® форте: 20 таблеток, покрытых оболочкой (содержат панкреатические ферменты: 3500 ЕД липазы, 4200 ЕД амилазы и 250 ЕД протеазы).*

*Мезим® форте: 80 таблеток, покрытых оболочкой (содержат панкреатические ферменты: 3500 ЕД липазы, 4200 ЕД амилазы и 250 ЕД протеазы).*

### Основные эффекты

Пищеварительное ферментное средство, восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы, оказывает протеолитическое, амилолитическое и липолитическое действие. Входящие в состав панкреатические ферменты (липаза, амилаза и протеаза) способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров — до глицерина и жирных кислот, крахмала — до декстринов и моносахаридов, улучшает функциональное состояние ЖКТ, нормализует процессы пищеварения. При заболеваниях поджелудочной железы компенсирует недостаточность ее внешнесекреторной функции и способствует улучшению процесса пищеварения. Панкреатические ферменты высвобождаются из лекарственной формы в щелочной среде тонкого кишечника, т.к. защищены от действия желудочного сока оболочкой. Максимальная ферментативная активность отмечается через 30—45 мин после приема.

### Показания

- Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы

(хронический панкреатит, муковисцидоз и пр.).

- Хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени и желчного пузыря.
- Состояния после резекции или облучения этих органов, сопровождающиеся нарушениями переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии).
- Случаи погрешности в питании для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ.

### Способ применения и дозы

**Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы:** перед едой по 2—3 таблетки Мезима® форте 3 р/сут, не разжевывая и запивая водой.

**Случаи погрешности в питании:** по 1—4 таблетки во время еды, не разжевывая и запивая водой. Продолжительность лечения может варьировать от нескольких дней (при нарушении процесса пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Острый панкреатит.

### Предостережения

Применение панкреатина при беременности изучено недостаточно.

### Побочные эффекты

Редко возможны аллергические реакции. При длительном применении в высоких дозах возможно развитие гиперурикозурии.

**Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 013391/01-2001 от 27.09.01**

	<b>Мезим® форте</b> <b>10 000</b> <b>(Mezym® forte</b> <b>10 000))</b> <b>Berlin-Chemie AG/Menarini</b> <b>Group (Германия)</b>
	Панкреатин (Pancreatin) Ферментные ЛС

### Формы выпуска и состав

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

1 таблетка содержит панкреатин свиной с минимальной энзимной активностью: липазы 10 000 ЕД Ph. Eur; амилазы 7500 ЕД Ph. Eur; протеазы 375 ЕД Ph. Eur.

По 10 таблеток в стрипе или по 50 таблеток в прозрачном стеклянном флаконе.

### Описание

Таблетки розового цвета со скошенными кромками.

### Основные эффекты

Препарат компенсирует недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Входящие в состав панкреатина ферменты липаза, амилаза и протеаза облегчают переваривание жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике.

### Показания

- Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз и пр.).
- Хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка кишечника, печени, желчного пузыря.

- Состояния после резекции или облучения этих органов, сопровождающиеся нарушениями переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии).
- Для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании.
- Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

### Способ применения и дозы

Доза определяется индивидуально, в зависимости от степени нарушения пищеварения.

**Взрослые** (при отсутствии других предписаний): по 1—2 таблетки во время еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

**У детей** препарат применяется по назначению врача.

Продолжительность лечения может варьироваться от однократного приема или нескольких дней (при нарушении процесса пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Острый панкреатит.
- Хронический панкреатит в стадии обострения.

### Предостережения

Безопасность применения панкреатина при беременности изучена недостаточно. Применение возможно в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

- При длительном применении в высоких дозах возможно развитие гиперурикозурии, повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови.
- При муковисцидозе в случае превышения необходимой дозы панкреатина возможно развитие стриктур (фиброзной колонопатии) в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке.

### **Взаимодействие**

При одновременном применении панкреатина с препаратами железа возмож-

но снижение всасывания последних. Одновременное применение антацидных средств, содержащих кальций карбонат и/или магния гидроксид, может привести к снижению эффективности панкреатина.

**Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 14681/01-2002 от 30.12.2002**

## Н

**Налоксон  
(Naloxone)**

Опиоиды

**Формы выпуска**

Р-р д/ин. (амп.) 0,4 мг/1 мл; 0,02 мг/мл  
— 2 мл

**Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры**

Специфический антагонист опиоидных (наркотических) анальгетиков, производное морфина.

**Механизм действия**

Блокирует все типы опиоидных рецепторов, лишен опиоидной активности; устраняет центральное (в т.ч. депрессию дыхания) и периферическое действие опиоидов.

**Основные эффекты**

- После в/в введения эффект развивается через 1—2 мин и продолжается 0,5—4 ч.
- Ослабляет угнетающий эффект барбитуратов, бензодиазепинов и этанола.
- Не вызывает толерантности и лекарственной зависимости. У лиц с наркотической зависимостью провоцирует развитие абстинентного синдрома.

**Фармакокинетика**

**Метаболизируется** в печени с образованием глюкуронидов.  $T_{1/2}$  — 30—80 мин.

**Выводится** почками. **Проникает** через

ГЭБ, плацентарный барьер и грудное молоко.

**Показания**

- Передозировка наркотических анальгетиков, бензодиазепинов, барбитуратов.
- Кома при остром отравлении этанолом.
- Послеоперационное применение: ускорение выхода из общей анестезии, перед окончанием управляемого дыхания.

**Другие показания:**

- восстановление дыхания у новорожденных после введения роженице опиоидных анальгетиков;
- в качестве диагностического средства у больных с подозрением на наркотическую зависимость;
- артериальная гипотензия при септическом шоке.

**Способ применения и дозы**

**В/в, в/м, п/к.** При передозировке наркотических анальгетиков взрослым налоксон вводят в дозе 0,4—2 мг, детям — 0,005—0,01 мг/кг. Если применение в указанной дозе не приносит ожидаемого эффекта, введение в той же дозе повторяют через 2—3 мин.

Максимальная суммарная доза — 10 мг. Если восстановление сознания и дыхания не наступает, следует думать о другой (неопиоидной) причине отравления.

Послеоперационное введение проводят в/в в дозе 0,1—0,2 мг, через 2—3 мин



введение этой же дозы повторяют — до восстановления у пациента удовлетворительного дыхания. Затем при необходимости в течение нескольких часов продолжают в/м введение.

У детей — начальная доза 0,001—0,002 мг/кг. Если желаемого эффекта нет, повторно вводят в дозах до 0,1 мг/кг через каждые 2 мин до появления спонтанного дыхания и восстановления сознания. При невозможности в/в введения можно вводить в/м или п/к дробно.

У новорожденных — начальная доза 0,01 мг/кг. Введение можно повторять в соответствии с принципами применения у взрослых.

При диагностике опиоидной зависимости препарат вводят в/в в дозе 0,08 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль за терапией

- Может использоваться в качестве средства для дифференциальной диагностики отравления наркотическими анальгетиками.
- При применении необходимо осуществлять постоянный врачебный надзор за пациентом.

**Следует с осторожностью назначать:**

- при беременности;
- в период лактации;
- при органических заболеваниях сердца;
- в детском возрасте.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота.

**Со стороны ЦНС:**

- волнение, раздражительность.

### Со стороны ССС:

- тахикардия;
- изменение АД.

### Другие эффекты:

- после введения в высоких дозах (особенно в послеоперационном периоде у больных с заболеваниями ССС) — исчезновение анальгезии и возбуждение, снижение или повышение АД, желудочковая пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков, отек легких, остановка кровообращения;
- тремор, потливость — при слишком быстром введении;
- аллергические реакции.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Клонидин (клофелин)	Уменьшение гипотензивного действия клонидина

### Синонимы

Налоксон (Польша), Наркан (США)

## Налтрексон (Naltrexone)

Опиоиды

### Формы выпуска

Капс. 50 мг

Табл., п.о., 50 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Специфический антагонист опиоидных (наркотических) анальгетиков, производное морфина.

### Механизм действия

Конкурентно блокирует связывание агонистов или вытесняет их из опиоидных рецепторов всех типов. Наибольшее

сродство имеет к мю- и каппа-рецепторам, но блокирует и дельта-рецепторы. Устраняет эффекты опиоидов (эндогенных и экзогенных).

## Основные эффекты

- По сравнению с налоксоном (см.) более активен (примерно в 2 раза), эффективен при приеме внутрь и действует значительно более длительно (24—48 ч). Начало действия отмечается через 1—2 ч (после приема внутрь). При одновременном длительном назначении предупреждает развитие физической зависимости к морфину, героину и др. опиатам. В дозе 50 мг блокирует фармакологические эффекты 25 мг в/в введенного героина в течение 24 ч, двойная доза (100 мг) — в течение 48 ч, а 150 мг — в течение 3 сут.
- Длительное назначение не вызывает толерантности и зависимости. Сочетание с опиоидами в больших дозах приводит к повышению высвобождения гистамина с характерной клинической картиной (покраснение лица, зуд, сыпь).
- У пациентов с опиоидной зависимостью вызывает приступ абстиненции. При алкоголизме связывается с опиоидными рецепторами и блокирует эффекты эндорфинов. Снижает потребность в алкоголе и предотвращает рецидивы в течение 6 мес после 12-недельного курса терапии (успех лечения зависит от согласия больного).

## Фармакокинетика

**Абсорбция** из ЖКТ после приема внутрь практически полная (96%),  $C_{\max}$  налтрексона и его активного метаболита 6-бета-налтрексолола достигается в плазме через 1 ч.

При длительном применении налтрексон не кумулирует (при этом содержание 6-бета-налтрексолола в плазме достигает

40%). **Метаболизируется** в печени на 95% с образованием фармакологически активных метаболитов, главный из которых — 6-бета-налтрексол — также является антагонистом опиоидов. Второй метаболит — 2-гидрокси-3-метокси-6-бета-налтрексол.

$T_{1/2}$  налтрексона составляет 3,9 ч, 6-бета-налтрексона — 12,9 ч; средний  $T_{1/2}$  зависит от дозы и увеличивается при длительном применении. Налтрексон и его метаболиты выводятся в основном почками (налтрексон — менее 1%, 6-бета-налтрексол — примерно 38%) и с калом (подвергается кишечно-печеночной циркуляции). Общий клиренс составляет 1,5 л/мин.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

## Показания

- Опиатзависимая наркомания (в качестве вспомогательного средства после отмены опиоидных анальгетиков).
- Алкоголизм.

## Способ применения и дозы

**Внутрь.** Лечение может быть начато после воздержания от приема наркотиков в течение 7—10 дней (идентифицируется по анализам мочи). У пациента должны отсутствовать “синдром отмены” и признаки абстиненции. Лечение не начинают до тех пор, пока провокационная проба с налоксоном не станет отрицательной. Начальная доза — 25 мг, за пациентом наблюдают 1 ч, при отсутствии абстиненции вводят оставшуюся часть суточной дозы. Средняя доза — 50 мг/сут, достаточна для блокады парентерально введенных опиатов (эта доза блокирует 25 мг героина, введенного в/в).

Существуют также и другие схемы: по 50 мг первые 5 дней недели и 100 мг — на шестые сутки; по 100 мг каждые 2 дня или по 150 мг каждые 3 дня; 100 мг в по-

недельник, 100 мг во вторник и 150 мг в пятницу. Следует учитывать, что применение этих схем лечения увеличивает риск гепатотоксичности.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к налоксону).
- Состояние абстиненции на фоне опиоидной зависимости.
- Острый гепатит.
- Печеночная недостаточность.
- Положительная проба с налоксоном.
- Беременность.
- Период лактации.
- Возраст до 18 лет.

### Предостережения, контроль за терапией

- Конкурентная блокада опиоидных рецепторов может быть преодолена введением более высокой дозы наркотического анальгетика.
- Перед применением необходимо исключить субклиническую печеночную недостаточность, во время лечения следует периодически контролировать активность печеночных трансаминаз.
- Налтрексон необходимо отменить не менее чем за 48 ч до хирургического вмешательства, при котором потребуются применение опиоидных анальгетиков. В случае необходимости проведения экстренной анальгезии с осторожностью назначают опиаты в повышенной дозировке (для преодоления антагонизма), поскольку угнетение дыхания при этом будет более глубоким и продолжительным.
- Для предотвращения развития острого абстинентного синдрома пациенты должны как минимум за 7—10 дней прекратить прием опиоидов и препаратов, их содержащих; обязательно определение опиоидов в моче и проведение провокационного теста

с налоксоном; при несоблюдении этих требований абстинентный синдром может проявиться через 5 мин после введения и продолжаться в течение 48 ч.

- При обращении за медицинской помощью больные обязаны информировать медицинских работников о лечении налтрексоном.
- В случае появления болей в животе, потемнения мочи, пожелтения склер, необходимо прекратить прием и обратиться к врачу.

**Следует с осторожностью назначать:**

- при нарушении функции печени и/или почек.

### Побочные эффекты

**Со стороны пищеварительной системы:**

- диарея или запор;
- редко — сухость во рту, метеоризм, усугубление симптомов геморроя, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, абдоминальная боль, повышение активности печеночных ферментов.

**Со стороны ЦНС и органов чувств:**

- возбуждение;
- состояние протрации;
- раздражительность;
- головокружение;
- редко — депрессия, паранойя, чувство усталости, спутанность сознания, дезориентация во времени и пространстве, галлюцинации, кошмарные сновидения, сонливость, понижение остроты зрения, боль и чувство жжения в глазах, светобоязнь, боль и ощущение заложенности в ушах, шум в ушах.

**Со стороны ССС:**

- редко — флебит, отеки, повышение АД, неспецифические изменения ЭКГ, тахикардия, чувство жара в конечностях.

**Со стороны дыхательной системы:**

- бронхообструкция;

- заложенность носа (гиперемия сосудов носовой полости), ринорея;
- кашель, затруднение дыхания;
- одышка;
- носовое кровотечение;
- чиханье;
- сухость в горле;
- повышенное слезоотделение;
- синусит.

#### Со стороны кожных покровов:

- зуд, сыпь;
- редко — повышение секреции сальных желез, акне, покраснение лица, генерализованная эритема.

#### Другие эффекты:

- артралгия, миалгия;
- озноб, лихорадка;
- повышение или снижение аппетита, увеличение массы тела;
- алоpecia;
- замедленная эякуляция, снижение потенции;
- редко — учащение или нарушение мочеиспускания, повышение или понижение либидо;
- патологическая зевота (редко);
- боль в паховой области (редко);
- увеличение лимфатических узлов, лимфоцитоз (редко);
- описано развитие идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

#### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гепатотоксичные препараты	Увеличение (взаимно) риска поражения печени
Препараты, содержащие опиоиды, в т.ч. противокашлевые средства, анальгетики	Снижение эффективности
Тиоридазин	Возможна летаргия или повышенная сонливость при этом сочетании

#### Синонимы

Антаксон (Италия), Налтрексон ФВ (Россия), Ревия (США)

## Натрия гидрокарбонат (Sodium hydrocarbonate)

Антациды

### Формы выпуска

Пор. для приема внутрь

Табл. 300 мг; 500 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Всасывающееся антацидное средство. Белый кристаллический порошок без запаха, солено-щелочного вкуса, растворим в воде с образованием щелочных растворов, практически нерастворим в спирте.

### Механизм действия

После приема внутрь оказывает антацидное действие, нейтрализуя соляную кислоту в желудке (при этом образуется углекислый газ).

### Основные эффекты

- Снижает кислотность желудочного сока, облегчает боли при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Антацидный эффект развивается быстро, но является кратковременным. Кроме того, образующийся в реакции нейтрализации углекислый газ возбуждает рецепторы слизистой оболочки желудка, усиливает выделение гастрина с вторичной активацией секреции, вызывает неприятные ощущения в желудке (вследствие его растяжения) и отрыжку.
- Всосавшись в кровь, сдвигает КОС организма в щелочную сторону (при длительном применении возможен алкалоз), способен усилить выделение  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , осмотический диурез, ощелачивать мочу. Сдвигает в щелочную сто-

рону реакцию бронхиальной слизи, повышает бронхиальную секрецию, делает мокроту менее вязкой, улучшает ее отхаркивание.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро **всасывается**. В крови ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$  включаются в метаболизм, выделяются легкими в виде углекислого газа и почками.

### Показания

- Изжога, неприятные ощущения в эпигастрии, связанные с повышенной кислотностью желудочного сока.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Другие показания:

- метаболический ацидоз (в т.ч. при инфекциях, интоксикациях, сахарном диабете, в послеоперационном периоде);
- гипертоническая болезнь, почечная гипертензия;
- ХПН;
- воспалительные заболевания глаз, слизистой оболочки полости рта и верхних дыхательных путей (в т.ч. при раздражении их кислотами);
- для разрыхления ушной серы.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** следует принимать по 0,5—1 г несколько раз в сутки, детям — 0,1—0,75 г, в зависимости от возраста на прием (растворив содержимое пакета в 1/2 стакана теплой воды).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Метаболический алкалоз.

### Предостережения, контроль за терапией

- Не рекомендуется систематический прием из-за возможности защелачи-

вания мочи и повышения риска образования фосфатных камней.

- Сдвиг КОС в щелочную сторону при кратковременном приеме не сопровождается клиническими симптомами, однако при ХПН может значительно ухудшать состояние. Рвота, часто сопровождающая язвенную болезнь (потеря ионов хлора), способна усиливать выраженность алкалоза.
- При язвенной болезни желудка избыточное выделение углекислого газа может провоцировать перфорацию стенки. По этой причине при отравлении кислотами не следует для их нейтрализации применять натрия гидрокарбонат.
- При использовании для коррекции ацидоза необходимо контролировать КОС.
- У больных с сопутствующими заболеваниями сердца или почек избыточное употребление натрия вызывает отеки и сердечную недостаточность.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ, ЦНС и др.:

- отрыжка, метеоризм;
- при длительном применении — алкалоз, потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, беспокойство, головная боль, повышение АД, тетанические судороги.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Тетрациклины	При одновременном приеме внутрь уменьшает их всасывание

### Синонимы

Натрия гидрокарбонат (Россия), Натрия гидрокарбоната таблетки (Россия), Натрия гидрокарбоната таблетки 0,5 г (Беларусь)

## Натрия пикосульфат (Sodium picosulfate)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

Капли для приема внутрь

Капли для приема внутрь 7,5 мг/мл

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Синтетическое слабительное средство, по структуре близко к бисакодилу (см.).

### Механизм действия

Является пролекарством; активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием микроорганизмов толстой кишки, непосредственно возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника, в результате усиливается его перистальтика.

### Основные эффекты

- Ускоряет продвижение кишечного содержимого. Слабительный эффект наступает через 6—12 ч после приема внутрь.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь практически **не всасывается** из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции. В нижнем отделе толстой кишки превращается в активный метаболит (дифенол).

### Показания

- Запор атонический или спастический, в т.ч. при изменении характера питания и места пребывания, после операции, при длительном постельном режиме, беременности; вторичные запоры (на фоне других заболеваний).

- Регулирование стула (геморрой, проктит, трещины заднего прохода).
- Подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают по 5—10 капель (до 15 капель) в небольшом количестве воды, утром или перед сном; детям 4—12 лет — по 2—5 капель.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кишечная непроходимость, ущемленная грыжа.
- Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, перитонит.
- Абдоминальные боли (неясного генеза).
- Тяжелая дегидратация.
- Кровотечения из ЖКТ.
- Метроррагия.
- Цистит.
- Спастические запоры.
- Детский возраст (до 4 лет).
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

- Не обладает вкусовыми качествами, поэтому детям можно добавлять в пищу.
- Не рекомендуется использовать без врачебного контроля более 10 дней.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- диарея, которая может привести к чрезмерной потере жидкости и электролитов, возникновению слабости, судорог, снижению АД;
- абдоминальные боли.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции.

## Передозировка

**Симптомы:** приступообразные боли в животе, частый жидкий стул, клинически значимая потеря воды и электролитов (калия и др.).


**Лечение:** симптоматическое.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики широкого спектра действия	Снижение слабительного эффекта
Глюкокортикоиды	Увеличение риска водно-электролитных нарушений
Диуретики	Увеличение риска водно-электролитных нарушений
Сердечные гликозиды	Повышение чувствительности к сердечным гликозидам

## Синонимы

Гутталакс (Италия), Лаксигал (Чехия), Слабилен (Россия)

 <b>Неоинтестопан®</b> <b>(Neointestopan®)</b> Novartis Enterprises Private Limited (India)
Аттапульгит (Attapulgit)
Противодиарейные ЛС. Адсорбенты

## Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 630 мг

## Механизм действия и основные эффекты

В кишечнике препарат связывает патогенные возбудители и образуемые ими токсины, в результате чего уменьшается интоксикация и нормализуется кишечная флора.

Способствуя стушению жидкого содержимого кишечника, Неоинтестопан улучшает консистенцию стула и уменьшает число опорожнений кишечника. За счет выраженного вяжущего эффекта

оказывает положительное воздействие на раздраженную слизистую кишечника; уменьшает спазмы кишечника.

Аттапульгит нетоксичен, не задерживает рентгеновские лучи и не окрашивает стул.

## Показания

- Острая диарея, возникшая в результате пищевого отравления, аллергии или непереносимости отдельных продуктов питания.
- Нарушения равновесия кишечной микрофлоры.
- Метеоризм.

## Способ применения и дозы

### Внутрь.

**Взрослые:** начальная доза — 4 таблетки, затем по 2 таблетки после каждого стула. Не следует превышать максимальной суточной дозы, равной 14 таблеткам.

**Дети от 6 до 12 лет:** начальная доза — 2 таблетки, после каждого стула еще по 1 таблетке. Максимальная суточная доза — 7 таблеток. Первую дозу принимают при появлении первых признаков диареи.

Длительность терапии Неоинтестопаном не должна превышать 2 дней.

Таблетки следует проглатывать не разжевывая, запивая жидкостью.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 011360/01-1999 от 26.11.1999**

## Неомицин (Neomycin)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Табл. 0,1 г; 0,25 г

Мазь 0,5%; 2%

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Аминогликозиды.

## Антимикробная активность

**Активен** в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*; *C. diphtheriae*, *L. monocytogenes*, *B. anthracis*; *L. interrogans*, *Fusobacterium spp.*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *E. aerogenes*, *V. cholerae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. pertussis*, *P. multocida*, *Borellia spp.*, *T. pallidum*; микобактерии — *M. tuberculosis*. **Не активен** против анаэробных бактерий.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь плохо **всасывается** (при нарушении целостности слизистой оболочки кишечника, циррозе печени, уремии возможно усиление всасывания). Время достижения  $C_{max}$  — 0,5—1,5 ч. **Связывается** с белками плазмы — 10%. Плохо проникает в ЦНС, кости, мышцы, жировую ткань. Не проникает в молоко и желчь. Проходит через плацентарный барьер. Через неповрежденные кожные покровы неомицин не всасывается. Метаболизму не подвергается.  $T_{1/2}$  — 2—4 ч. **Выводится** почками. При нарушении выделительной функции почек возможна кумуляция.

## Показания

**При приеме внутрь:**

- селективная деконтаминация кишечника перед операцией на пищеварительном тракте.

**При местном применении:**

- инфекционно-воспалительные заболевания кожи (в т.ч. пиодермия, инфицированная экзема, инфицированные раны).

## Способ применения и дозы

**Внутрь и наружно** на пораженные участки кожи.

**Продолжительность лечения** составляет 5—7 дней; при предоперационной подготовке — 1—2 дня.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Поражение слухового нерва.
- Паркинсонизм.
- Миастения.
- Ботулизм.
- Беременность.

## Предостережения, контроль за терапией

Несмотря на высокую активность, неомицин имеет в настоящее время ограниченное применение, что связано с его высокой нефро- и ототоксичностью.

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при печеночной недостаточности;
- при нарушении слуха.

## Побочные эффекты

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- зуд и др.

**Со стороны ЖКТ:**

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- дисбактериоз;
- диарея.

**Со стороны органов чувств:**

- шум в ушах;
- снижение слуха (при нанесении на обширную поврежденную поверхность).

**Другие реакции:**

- протеинурия.



## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Витамины А и В <sub>12</sub>	Снижение эффекта
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта непрямых антикоагулянтов
Оральные контрацептивы	Снижение эффективности оральных контрацептивов
Ото- и нефротоксические антибиотики	Увеличение риска проявления ото- и нефротоксических эффектов
Сердечные гликозиды	Снижение эффекта
Гентамицин	Увеличение риска проявления ото- и нефротоксических эффектов
Канамицин	Увеличение риска проявления ото- и нефротоксических эффектов
Метотрексат	Снижение эффекта
Мономицин	Увеличение риска проявления ото- и нефротоксических эффектов
Стрептомицин	Увеличение риска проявления ото- и нефротоксических эффектов
Феноксиметилпенициллин	Снижение эффекта

## Синонимы

Неомицина сульфат (Россия)

## Низатидин (Nizatidine)

Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

## Формы выпуска

Капс. 150 мг; 300 мг

Р-р д/ин 25 мг/мл

## Механизм действия

Подавляет продукцию базальную и стимулированную соляной кислоты гистамином, гастрином и ацетилхолином. Одновременно со снижением продукции соляной кислоты и увеличением рН, снижается и активность пепсина.

Усиливает защитные механизмы слизистой оболочки ЖКТ и способствует

заживлению связанных с воздействием кислоты ее повреждений (в т.ч. прекращению желудочно-кишечных кровотечений и рубцеванию стрессовых язв), путем увеличения образования желудочной слизи, содержания в ней гликопротеинов, стимуляции секреции гидрокарбоната слизистой оболочкой желудка, эндогенного синтеза в ней простагландинов и скорости регенерации.

Не влияет на содержание в сыворотке гонадотропина, пролактина, гормона роста, АДГ, трийодтиронина, тироксина, тестостерона, эстрадиола. Слабо ингибирует монооксидазную систему цитохрома Р450.

## Фармакокинетика

Быстро и достаточно полно **абсорбируется** из ЖКТ. Биодоступность — около 70%. С<sub>max</sub> — 0,5—3 ч. **Связывается** с белками плазмы 35% (в основном с альфа-1-кислым гликопротеином). **Проникает** в ткани и органы (ЖКТ, почки, печень, поджелудочную железу и др.), спинномозговую жидкость и грудное молоко, проходит через плаценту. Т<sub>1/2</sub> — 1—2 ч. **Выводится** почками в неизменном виде — 60%, с каловыми массами — менее 6%. Степень почечного выведения напрямую зависит от величины клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

## Показания

- НПВС-гастропатия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения, профилактика).
- Симптоматические язвы.
- Эрозивный рефлюкс-эзофагит.
- Синдром Золлингера—Эллисона.
- Панкреатит (острый или обострение хронического).
- Кровотечение из верхних отделов ЖКТ.

**Способ применения и дозы**

**В/в** по 0,3 г 1 р/сут (разводят 0,3 г в 150 мл совместимого раствора для в/в введения) со скоростью 10 мг/ч или болюсно (без разведения).

**Внутрь** по 0,15 г 1—2 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 0,3 г.

**Максимальная суточная доза:** 0,48 мг.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст до 16 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

**Предостережения, контроль за терапией**

Перед началом лечения необходимо исключить злокачественное заболевание пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки.

**Во время лечения следует:**

- учитывать, что блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов могут противодействовать влиянию пентагастрина и гистамина на кислотообразующую функцию желудка, поэтому в течение 24 ч, предшествующих тесту, применять блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов не рекомендуется;
- учитывать, что низатидин может быть причиной ложноположительной реакции при определении уробилиногена в моче и ложноотрицательного результата при проведении диагностических кожных проб для выявления аллергической кожной реакции немедленного типа (подавляют кожную реакцию на гистамин);
- избегать употребления продуктов питания, напитков и других ЛС, вызывающих раздражение слизистой оболочки желудка.

**С осторожностью назначают:**

- при циррозе печени с портосистемной энцефалопатией;
- при печеночной и/или почечной недостаточности.

**Побочные эффекты**

**Со стороны ЖКТ:**

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- абдоминальные боли;
- запор;
- нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ);
- гепатит;
- холестаз;
- желтуха.

**Со стороны ЦНС:**

- астения;
- сонливость или бессонница;
- спутанность сознания;
- амблиопия;
- звон в ушах.

**Аллергические реакции:**

- гипертермия;
- крапивница;
- кожная сыпь;
- зуд;
- эозинофилия;
- отек Квинке;
- бронхоспазм;
- эксфолиативный дерматит.

**Со стороны ССС:**

- тахикардия;
- брадикардия;
- тромбоцитопения;
- анемия.

**Со стороны дыхательной системы:**

- кашель;
- ринит;
- фарингит;
- синусит.

**Другие реакции:**

- гинекомастия;

- алопеция;
- потливость;
- гиперурикемия (не связанная с подагрой или нефролитиазом);
- боль в грудной клетке;
- боль в спине;
- сухость кожных покровов.

## Передозировка

**Симптомы:** слезотечение, гиперсаливация, рвота, диарея, миоз.


**Лечение:** индукция рвоты или лаваж, активированный уголь, симптоматическая терапия.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление абсорбции низатида (при одновременном применении перерыв между приемом антацидов и низатида должен быть не менее 1—2 ч)
Миелодепрессирующие ЛС	Увеличение риска развития нейтропении
Итраконазол	Уменьшение абсорбции итраконазола вследствие увеличения pH в ЖКТ
Кетоконазол	Уменьшение всасывания кетоконазола вследствие увеличения pH в ЖКТ
Салициловая кислота	Повышение содержания салициловой кислоты (при назначении с ацетилсалициловой кислотой)
Сукральфат	Замедление абсорбции низатида

## Синонимы

Аксид (Швейцария)

	<b>Норбактин</b>
	<b>(Norbactin)</b>
	<b>Ranbaxy Laboratories Limited</b>
	<b>(Индия)</b>
Норфлоксацин (Norfloxacin)	
Антибактериальные ЛС	

## Формы выпуска

Табл., п. о., 400 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Хинолоны и фторхинолоны.

## Антимикробная активность

Действует бактерицидно. Норбактин является мощным специфическим блоатором бактериальных ДНК-гираз.

## Показания

- Инфекции ЖКТ.
- Диарея путешественников.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Инфекции половых органов.

## Способ применения и дозы

**Инфекции ЖКТ:** 400 мг 2 р/сут в течение 3—5 дней, в зависимости от тяжести.

**Профилактика бактериальных диарей в эпидемически неблагоприятных районах:** 400 мг 1 р/сут.

**Инфекции мочевыводящих путей:** 400 мг 2 р/сут.

**Регистрационное удостоверение:**  
П-8-242 № 002845 от 24. 02.1999

## Норфлоксацин (Norfloxacin)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Табл. 400 мг; 800 мг

Табл., п. о., 200 мг; 400 мг

Табл., п. о., плен. 200мг; 400 мг

Капли гл. 0,3%

Капли гл. и уш. 0,3%

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе

Хинолоны и фторхинолоны.

## Антимикробная активность

Обладает широким спектром антимикробного действия.

**Активен** преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий: семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* и др.), *V. cholerae*, *Neisseria* (*gonorrhoeae* и *meningitidis*), *H. influenzae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Staphylococcus* (*aureus* и *epidermidis*).

**Различной чувствительностью** к норфлоксацину обладают: *E. faecalis*, *Streptococcus* (*pneumoniae*, *pyogenes*, *viridans*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*.

**Не активен** в отношении *Ureaplasma*, *Nocardia*, анаэробных бактерий.

### Фармакокинетика

Умеренно **всасывается** из ЖКТ после приема внутрь (20—40%). Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1 ч. В низкой степени связывается белками крови (10—15%). Хорошо **проникает** в предстательную железу. В высоких концентрациях определяется в моче, фекалиях. Плохо проникает в другие ткани и жидкости организма, включая почечную ткань. Подвергается **биотрансформации** в печени с образованием 6 метаболитов. Элиминирует из крови со скоростью  $T_{1/2}$  3,5—7,5 ч. Выводится из организма в неизменном виде почками (около 30%) и с фекалиями (30%). Небольшая часть (5—8%) выводится с мочой в виде метаболитов.

### Показания

- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, уретрит).
- Инфекции ЖКТ (сальмонеллез, шигиллез, диарея путешественников и др.).
- Инфекции половых органов (простатит, цервицит и др.).
- Гонорея.
- Инфекции глаз.
- Профилактика мочевых инфекций перед урологическими операциями.

### Способ применения и дозы

**Внутрь и местно** по 400 мг 2 р/сут, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, применяются за 2 ч до или после приема норфлоксацина).

**Продолжительность лечения** зависит от показаний к применению.

### Побочные эффекты

Норфлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.

#### Со стороны ЖКТ:

- анорексия;
- горечь во рту;
- тошнота;
- рвота;
- абдоминальные боли;
- диарея;
- псевдомембранозный колит (при длительном применении);
- повышение активности печеночных трансаминаз.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- бессонница;
- галлюцинации.

#### Со стороны мочевыводящей системы:

- кристаллурия;
- гломерулонефрит;
- дизурия;
- полиурия;
- альбуминурия;
- уретральные кровотечения;
- гиперкреатининемия.

#### Со стороны ССС:

- тахикардия;
- аритмии;
- снижение АД;
- обморок.

#### Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- крапивница;
- отеки;

- синдром Стивенса—Джонсона;
- васкулит.

**Со стороны костно-мышечной системы:**

- артралгия;
- тендиниты;
- разрывы сухожилий.

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения;
- озиофилия;
- снижение гематокрита.

**Местные реакции:**

- при применении в форме глазных капель:
  - нарушение зрения;
  - жжение и боль в глазу;
  - гиперемия конъюнктивы;
  - хемоз;
  - светобоязнь.

**Фотосенсибилизация.****Другие реакции:**

- кандидоз.

**Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к ЛС и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Тяжелая почечная недостаточность.

**С осторожностью назначают пациентам:**


- с тяжелым атеросклерозом сосудов головного мозга, эпилепсией, судорожным синдромом в анамнезе;
- с тяжелым заболеванием печени и почеч.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магний и/или алюминий	Замедление всасывания норфлоксацина
Антикоагулянты непрямого	Повышение концентрации в крови непрямого коагулянтов
Гипотензивные средства	Возможна выраженная гипотензия
Препараты железа и цинка	Замедление всасывания норфлоксацина
Теofilлин	Повышение концентрации в крови теофиллина

**Синонимы**

Анквин (Индия), Гиравлок (Кипр), Локсон (Индия), Негафлоркс (Индия), Нолицин (Словения), Норбактин (Индия), Норилет (Индия), Нормакс (Индия), Ренор (Индия), Ютибид (Индия)

 <b>Нексиум (Nexium)</b> AstraZeneca AB (Швеция)
Эзомепразол (Esomeprazole)
Ингибиторы протонной помпы

**Формы выпуска**

Табл. 20 мг и 40 мг, покрытые оболочкой

**Механизм действия и основные эффекты**

Эзомепразол является S-изомером омепразола; он снижает секрецию кислоты в желудке путем специфического ингибирования кислотного насоса в париетальных клетках. Действие эзомепразола наступает через 1 ч после перорального приема дозы 20 мг или 40 мг. При приеме эзомепразола в дозе 40 мг излечение рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 82% пациентов через 4 нед терапии и у 93% — через 8 нед терапии. Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 р/сут в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение 1 нед приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori*

приблизительно у 90% пациентов. Пациентам с неосложненной язвой двенадцатиперстной кишки после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов заболевания. Препарат быстро абсорбируется: максимальные концентрации в плазме достигаются через 1—2 ч после приема. Метаболизм эзомепразола у пациентов с дисфункцией печени умеренной-средней степеней тяжести сходен с таковым у пациентов с симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с нормальной функцией печени.

### Показания, способ применения и дозы

Таблетку следует глотать целиком, запивая жидкостью, или растворять в воде. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

#### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

- Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита: по 40 мг 1 р/сут в течение 4 нед. Рекомендуется дополнительный 4-недельный курс лечения в тех случаях, когда после первого курса излечения эзофагита не наступает.
- Длительное поддерживающее лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива: по 20 мг 1 р/сут.
- Симптоматическое лечение ГЭРБ: по 20 мг 1 р/сут — пациентам без эзофагита. После устранения симптомов можно перейти на режим приема при необходимости, т.е. принимать Нексиум по 20 мг 1 р/сут при развитии симптомов.

**В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эради-**

**кации *Helicobacter pylori***, а также лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: Нексиум 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются 2 р/сут в течение 7 дней.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата.

**Использование во время беременности и грудного кормления:** при назначении препарата беременным женщинам следует проявлять осторожность. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Нексиум в период кормления грудью.

### Побочные эффекты

Препарат хорошо переносится. Редкие побочные эффекты, выявленные при проведении клинических испытаний эзомепразола, — головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор. Очень редко отмечались дерматит, зуд, крапивница, головокружение, сухость во рту. Ни один из перечисленных эффектов не зависел от дозы препарата. Редко встречающиеся побочные эффекты рацемического препарата (омепразола) могут ожидать также при применении эзомепразола (см. информацию об омеппразоле). Однако при проведении клинических исследований эзомепразола такие эффекты описаны не были.

**Условия отпуска из аптек:** препарат отпускается по рецепту.

**Регистрационное удостоверение:**

№ 013775/01 от 26.02.2002

# О

## Октреотид (Octreotide)

Гормональные средства, снижающие кровоток

### Формы выпуска

Пор. *д/сusp. д/ин.* 10 мг; 20 мг; 30 мг  
Р-р *д/ин.* 0,005%; 0,01%; 0,05 мг/мл;  
0,1 мг/мл; 0,5 мг/мл

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Аналог гормона гипоталамуса, синтетический аналог соматостатина (см.), октапептид.

### Механизм действия

Синтетическое производное гормона гипоталамуса соматостатина (см.), обладающее сходными с ним фармакологическими свойствами, но значительно большей продолжительностью действия. Угнетает секрецию гормона роста, соматомедина С, тиреотропного гормона, оказывает антитиреоидное действие и снижает кровоток в чревных артериях. Уменьшает кислотопродукцию, моторику ЖКТ. Подавляет патологически повышенную секрецию пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

### Основные эффекты

- В норме снижает секрецию гормона роста, вызываемую аргинином, стрессом и инсулиновой гипогликемией; се-

крецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиротропина, вызываемую тиролиберинном. Угнетает сократимость желчного пузыря и снижает секрецию желчи.

- При карциноидных опухолях введение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких как приливы крови к лицу и диарея; клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.
- При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПоми), уменьшение тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. Возможно замедление или остановка прогрессирования опухоли и даже уменьшение ее размеров и особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормаль-

ных значений) концентрации ВИП в плазме.

- При глюкагономах, несмотря на заметное уменьшение некротизирующей мигрирующей сыпи, не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на течение сахарного диабета (часто наблюдающегося при глюкагономах) и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах. У больных, страдающих диареей, вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела, часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.
- При гастриномах (синдроме Золлинге-Эллисона) октреотид, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами гистаминовых  $H_2$ -рецепторов и ингибиторами протонного насоса, может снизить образование соляной кислоты в желудке, возможно уменьшение выраженности диареи и других симптомов, вероятно, связанных с синтезом пептидов опухолью, в т.ч. приливов. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.
- У больных с инсулиномами уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект, однако, может быть кратковременным — около 2 ч). У больных с операбельными опухолями может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения уровня инсулина в крови.
- У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем возможно уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены.
- Сандостатин ЛАР — препарат октреотида пролонгированного действия, предназначенный для введения с интервалом в 4 нед, что обеспечивает поддержание стабильной терапевтической концентрации октреотида в сыворотке. В состав микросфер входит полимерный матрикс, служащий носителем активного вещества. После в/м введения в результате деградации микросфер в мышечной ткани происходит длительное и постепенное высвобождение активного вещества.
- Подавление секреции гормона роста октреотидом (в отличие от соматостатина) происходит в значительно большей степени, чем инсулином. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи. У больных акромегалией снижает концентрацию гормона роста и/или соматомедина А в плазме. Клинически значимое снижение концентрации гормона роста (на 50% и более) отмечается почти у всех больных, но нормализация содержания гормона роста в плазме (менее 5 нг/мл) достигается примерно у половины больных. У больных акромегалией введение сандостатина ЛАР обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение уровня гормона роста и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1/со-



матомедина С (ИФР 1). Существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, усталость, боли в костях и суставах, периферическая нейропатия. У больных с аденомами гипофиза, секретирующими гормон роста, возможно уменьшение размеров опухоли.

### Фармакокинетика

После п/к введения **абсорбция** быстрая и полная.  $C_{\max}$  (5,2 нг/мл при дозе 0,1 мг) достигается через 30 мин. **Связывается** с белками плазмы обычно на 65% (у больных акромегалией — на 41%), с форменными элементами крови — крайне незначительная. **Объем распределения** составляет 0,27 л/кг. Общий клиренс — 160 мл/мин.  $T_{1/2} \approx 100$  мин. После в/в введения выведение осуществляется в две фазы с  $T_{1/2} \approx 10$  и 90 мин соответственно. У пожилых пациентов снижается клиренс, а  $T_{1/2}$  увеличивается. При тяжелой ХПН клиренс уменьшается в 2 раза. Большая часть **выводится** с калом, около 32% — в неизменном виде почками.

После разового в/м введения сандостатина ЛАР **концентрация** октреотида в сыворотке достигает непостоянного начального пика в течение 1 ч, после чего прогрессивно снижается в течение 24 ч, пока не достигнет неопределяемых значений. После начального пика, отмечаемого в первый день, концентрация в последующие 7 дней остается в пределах субтерапевтических значений. После этого концентрации вновь возрастают, достигают плато примерно на 14-е сут и остаются относительно постоянными в течение последующих 3—4 нед. Значение  $C_{\max}$  в 1 день введения ниже, чем концентрации, отмечаемые в фазу плато. В первый день высвобождается не более 0,5% всего количества активного вещества. Примерно после 42-го

дня концентрация октреотида медленно снижается, что происходит одновременно с конечным этапом деградации полимерного матрикса лекарственной формы.

После введения больным акромегалией сандостатина ЛАР в разовых дозах 10, 20 и 30 мг концентрации октреотида в фазе плато составили 358, 926 и 1710 нг/л соответственно. Стационарные концентрации октреотида в сыворотке, достигнутые после проведения 3 инъекций сандостатина ЛАР в дозах 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами, были примерно в 1,6—1,8 раза выше и составили 1557 и 2384 нг/л соответственно.

У больных с карциноидными опухолями, которым были проведены многократные инъекции сандостатина ЛАР в дозах 10, 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами, средние стационарные концентрации октреотида в сыворотке возрастали линейно по мере увеличения дозы и составили 1231, 2620 и 3928 нг/л соответственно.

**Фармакокинетический профиль** октреотида после инъекции сандостатина ЛАР отражает профиль его высвобождения из полимерного матрикса и его биodeградацию. После попадания в системный кровоток **распределение** октреотида происходит в соответствии с его фармакокинетическими свойствами, характерными для п/к введения.

### Показания

- Купирование симптоматики опухолей гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы: карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома; ВИПомы.
- Глюкагономы.
- Гастрономы/синдром Золлингера—Эллисона; инсулиномы.
- Рефрактерная диарея у больных СПИДом.

- Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе.
- Остановка кровотечений и профилактика повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе печени (в комбинации с эндоскопической склерозирующей терапией).

#### Другие показания:

- акромегалия (при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения, лучевой терапии и лечения агонистами дофаминовых рецепторов; у неоперабельных больных, а также у больных, отказавшихся от хирургического лечения);
- опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией соматолиберина, — соматолибериномы.

### Способ применения и дозы

**П/к вводят при эндокринных опухолях гастроэнтеропанкреатической системы** в начальной дозе по 0,05 мг 1—2 р/сут. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого эффекта, влияния на содержание гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей — влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой), и переносимости, дозу можно постепенно увеличить до 0,1–0,2 мг 3 р/сут.

**При рефрактерной диарее у больных СПИДом** — п/к в начальной дозе 0,1 мг 3 р/сут. Если после 1-й нед лечения диарея не прекращается, дозу увеличивают (при условии нормальной переносимости) до 0,25 мг 3 р/сут. При неэффективности терапии в течение недели (в дозе 0,25 мг 3 р/сут) лечение прекращают.

**Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе** — п/к, первую дозу 0,1 мг за 1 ч до лапаротомии, после операции — по 0,1 мг 3 р/сут на протяжении 7 последующих дней.

**В/в** капельно со скоростью 0,025 мг/ч в течение 5 дней **для остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.**

Сандостатин ЛАР вводят глубоко в/м (при повторных инъекциях места введения следует чередовать).

**При акромегалии** вводят п/к в начальной дозе 0,05—0,1 мг с интервалами 8 или 12 ч. В дальнейшем подбор дозы основан на ежемесячных определениях концентрации гормона роста в крови, анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства больных суточная доза составляет 0,2—0,3 мг. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1,5 мг/сут. Если после 3 мес лечения не отмечается достаточного снижения содержания гормона роста и улучшения клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

При акромегалии для больных, у которых п/к введение обеспечивало адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза сандостатина ЛАР составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. Начинать лечение сандостатином ЛАР можно на следующий день после последнего п/к введения. В дальнейшем дозу корректируют с учетом концентрации в сыворотке гормона роста и ИФР 1, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация гормона роста остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед.

Когда после 3 мес лечения сандостатином ЛАР в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации гормона роста ниже 1 мкг/л, нормализация содержания ИФР 1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно

уменьшить дозу до 10 мг. У этих больных, получающих относительно небольшую дозу сандостатина ЛАР, следует продолжать тщательно контролировать сывороточные концентрации гормона роста и ИФР 1, а также симптомы заболевания.

У пациентов, получающих стабильную дозу сандостатина ЛАР, определение концентрации гормона роста и ИФР 1 нужно проводить каждые 6 мес.

Для больных, у которых хирургическое лечение, лучевая терапия недостаточно эффективны или неэффективны, а также для больных, нуждающихся в краткосрочном лечении в промежутках между курсами лучевой терапии до момента развития ее полного эффекта, рекомендуется провести пробный курс лечения п/к инъекциями сандостатина с целью оценки его эффективности и общей переносимости, только после этого следует перейти на применение сандостатина ЛАР по вышеприведенной схеме.

**Эндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы:** начальная доза сандостатина ЛАР — 20 мг каждые 4 нед. П/к введение сандостатина следует продолжать еще в течение 2 нед после первого введения сандостатина ЛАР.

Для больных, не получавших ранее сандостатин п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения в дозе 0,1 мг 3 р/сут в течение относительно короткого периода времени (примерно 2 нед) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают сандостатин ЛАР по вышеприведенной схеме.

Когда терапия сандостатином ЛАР в течение 3 мес обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, возможно снизить дозу сандостатина ЛАР до 10 мг, назначаемых каждые 4 нед.

В тех случаях, когда после 3 мес лечения

сандостатином ЛАР удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 нед.

На фоне лечения сандостатином ЛАР в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное п/к введение сандостатина в дозе, применявшейся до начала лечения сандостатином ЛАР. Это может происходить главным образом в первые 2 мес лечения, пока не достигнута терапевтическая концентрация октреотида в плазме.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль за терапией

- При опухолях гипофиза необходимо тщательное наблюдение за больными из-за возможного увеличения размеров опухолей с развитием сужения полостей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.
- При лечении гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей в редких случаях может наступить внезапный рецидив симптомов.
- У больных с инсулиномами на фоне лечения может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии.
- Выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ уменьшается при введении препарата в промежутках между приемами пищи или перед сном.
- При длительном лечении (акромегалия) перед началом и в процессе лечения (каждые 6—12 мес) — УЗИ желчного пузыря. Камни в желчном пузыре, если все-таки их обнаруживают,

как правило, бессимптомные. При наличии клинической симптоматики показано консервативное или оперативное лечение.

- Избегать нескольких инъекций в одно и то же место через короткие интервалы времени.
- Перед введением подогреть раствор до комнатной температуры.
- Колебания концентрации глюкозы в крови можно уменьшить более частым введением меньших доз.
- В период лечения необходим систематический контроль концентрации глюкозы, особенно у пациентов с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе печени — повышение риска развития гипергликемии.
- Сандостатин ЛАР следует вводить глубоко в ягодичную мышцу; нельзя вводить в/в. При попадании в кровеносный сосуд необходимо поменять иглу и место инъекции.

**Следует с осторожностью назначать:**

- при желчнокаменной болезни;
- при сахарном диабете;
- при беременности и кормлении грудью (только по абсолютным показаниям).

## Побочные эффекты

**Со стороны органов пищеварения:**

- снижение аппетита;
- тошнота, рвота;
- абдоминальные боли спастического характера, метеоризм;
- диарея, стеаторея (без явлений мальабсорбции);
- острый гепатит без холестаза, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы;
- острый панкреатит (в первые часы или дни после введения препарата);
- при длительном применении — холе-

литиаз, реактивный панкреатит, снижение толерантности к глюкозе (обусловлено подавлением секреции инсулина), стойкая гипергликемия, гипогликемия.

**Другие эффекты:**

- брадикардия, аритмия;
- алопеция;
- при длительном применении — аллергические реакции;
- местные эффекты — болезненность в месте введения, зуд, жжение, гиперемия кожи, припухлость.

## Передозировка

**Симптомы:** урежение ЧСС, приливы крови к лицу, головокружение, абдоминальные боли спастического характера, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке.

**Лечение:** кратковременное прекращение введения препарата, симптоматическая терапия.


## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Бета-адреноблокаторы	Необходима коррекция режима дозирования этих ЛС
Блокаторы кальциевых каналов	Необходима коррекция режима дозирования этих ЛС
ЛС, метаболизирующиеся ферментами цитохрома P450	Уменьшение метаболизма этих ЛС (по-видимому, обусловлено подавлением секреции гормона роста); поэтому ЛС, имеющие узкую терапевтическую широту, следует назначать с осторожностью
Мочегонные ЛС	Необходима коррекция режима дозирования этих ЛС
Пероральные гипогликемические препараты	Необходима коррекция режима дозирования этих ЛС
Бромокриптин	Повышение биодоступности
Глюкагон	Необходима коррекция режима дозирования глюкагона
Инсулин	Необходима коррекция режима дозирования инсулина

Группы и ЛС	Результат
Циклоспорин	Уменьшение всасывания циклоспорина
Циметидин	Замедление всасывания циметидина

### Синонимы

Октреотид (Россия), Октреотида раствор (Россия), Сандостатин (Швейцария), Сандостатин Лар (Швейцария)

 <b>Омез® (Omez®)</b> <b>Dr Reddy's Laboratories Ltd (Индия)</b>
Омепразол (Omeprazole)
Ингибиторы протонной помпы

### Химическое название

5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил] сульфинил]-1-Н-бензимидазол

### Формы выпуска

Капсулы № 10, в упаковке 30 капсул (1 капсула содержит 20 мг омепразола в гранулах с кишечнорастворимым покрытием)

### Показания

- Лечение обострений пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Эрозивно-язвенный эзофагит.
- Пептические язвы, развившиеся на фоне приема НПВП.
- Стрессовые язвы.
- Синдром Золлингера—Эллисона, системный мастоцитоз.
- Эрозивно-язвенные изменения верхних отделов ЖКТ, развившиеся у больных циррозом печени.
- Уничтожение (эрадикация) *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у инфицированных лиц.

- Противорецидивное лечение больных с дуоденальными и желудочными язвами, склонных к частым обострениям и развитию осложнений.
- Противорецидивное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

### Способ применения и дозы

Омез рекомендуется принимать независимо от приема пищи.

**Язва двенадцатиперстной кишки:** по 1 капсуле (20 мг) в день в течение 2—4 нед (в резистентных случаях до 2 капсул в день).

**Язва желудка:** по 1 капсуле в день в течение 4—6 нед (в резистентных случаях до 2 капсул в день).

**Эрозивно-язвенный эзофагит:** по 1—2 капсуле в день в течение 4 нед, при тяжелом течении заболевания курс продлевается до 6—8 нед.

**Противорецидивное лечение дуоденальных и желудочных язв:** по 1 капсуле в день.

**Противорецидивное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:** 1 капсула в день в течение длительного времени (до 6 мес).

**Синдром Золлингера—Эллисона:** доза Омеза подбирается индивидуально, в зависимости от исходного уровня желудочной секреции, обычно начиная с 60—80 мг/сут, доза в 80 мг и более делится на 2 приема. Лечение эффективно, если удастся достигнуть снижения уровня желудочной секреции до 10 ммоль/час и ниже.

**Лечение инфекции *Helicobacter pylori*** по схемам, предложенным российской группой по изучению *Helicobacter pylori* (Российская гастроэнтерологическая ассоциация).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к омепразолу.

- В связи с отсутствием опыта не рекомендуется применять Омез в детской практике, у беременных и кормящих матерей.

### Предостережения, контроль за терапией

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря в весе, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить возможность злокачественного новообразования, поэтому в этих случаях перед началом и после окончания лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, т.к. лечение Омезом может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью доза Омеза не должна превышать 20 мг.

### Побочные эффекты

Возникают редко, как правило, обратимые.

#### Со стороны ЖКТ:

- диарея или запор;
- боль в животе;
- сухость во рту;
- нарушения вкуса;
- стоматит;
- транзиторное повышение активности печеночных ферментов в плазме.

#### Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- возбуждение;
- сонливость;
- бессонница;
- парестезии;
- у предрасположенных больных — депрессия и галлюцинации.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечная слабость;
- миалгия;
- артралгия.

### Кожная реакция:

- кожная сыпь;
- крапивница;
- мультиформная эритема.

### Другие эффекты:

- нарушения зрения;
- периферические отеки;
- усиление потоотделения;
- лихорадка.

### Взаимодействие

Поскольку метаболизм омепразола происходит в печени через систему цитохрома P450, следует соблюдать осторожность при совместном применении с диазепамом, фенитоином, т.к. омепразол может замедлять их элиминацию, что требует снижения дозы этих препаратов.

**Порядок отпуска из аптек:** отпускается по рецепту врача.

**Регистрационное удостоверение:**  
П-8-242 № 008394

## Омепразол (Omeprazole)

Ингибиторы протонной помпы

### Формы выпуска

Капс. 20 мг

Капс. кишечнораствор. 20 мг

Табл. 10 мг; 20 мг; 40 мг

Пор. д/ин. 40 мг

### Механизм действия

Тормозит активность  $H^+$ -  $K^+$  АТФ-азы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты и снижает кислотопродукцию.

Снижает базальную и стимулированную секрецию, независимо от природы раздражителя. Антисекреторный эф-

фект после приема 20 мг наступает в течение первого часа, максимум — через 2 ч. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 ч.

Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка, концентрируется в них и оказывает цитопротекторное действие. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через 4 дня лечения и исчезающее к исходу 3—4-го дня после окончания приема. У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH — 3,0 ед в течение 17 ч.

### Фармакокинетика

Хорошо **абсорбируется** из ЖКТ.  $C_{\max}$  — 0,5—3,5 ч. **Биодоступность** составляет 30—40%,  $T_{1/2}$  — 0,5—1 ч, клиренс — 500—600 мл/мин. **Связывается** с белками плазмы на 90—95% (альбумин и кислый альфа1-гликопротеин).

Метаболизируется в печени с образованием 6 метаболитов (гидроксиомепразол, сульфидные и сульфоновые производные и др.), фармакологически неактивных. **Выводится** почками (70—80%) и с желчью (20—30%). При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина. У пожилых пациентов выведение уменьшается, биодоступность возрастает. При печеночной недостаточности биодоступность — 100%,  $T_{1/2}$  — 3 ч.

### Показания

- НПВС-гастропатия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов).
- Рефлюкс-эзофагит.

- Гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера—Эллисона, стрессовые язвы ЖКТ, полиэндокринный аденоматоз, системный мастоцитоз).
- Эрадикация *Helicobacter pylori* у инфицированных пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** по 10—20 мг 1—2 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 40 мг.

**Максимальная суточная доза:** 120 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст.
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

- Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т.к. возможна маскировка симптоматики и затруднение постановки правильного диагноза.
- При возникновении трудностей с проглатыванием целой капсулы, можно проглотить ее содержимое после вскрытия или рассасывания капсулы, а также смешать содержимое капсулы со слегка подкисленной жидкостью (соком, йогуртом, сметаной) и использовать полученную суспензию в течение 30 мин.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- диарея или запор;
- боль в животе;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;

**редко:**

- повышение активности "печеночных" ферментов;
- нарушения вкуса;

**в отдельных случаях:**

- сухость во рту;
  - стоматит (в отдельных случаях);
- у пациентов с предшествующим тяжелым заболеванием печени:**

- гепатит (в т.ч. с желтухой);
- нарушение функции печени.

**Со стороны ЦНС:**

**у пациентов с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями:**

- головокружение;
- головная боль;
- возбуждение;
- депрессия;

**у пациентов с предшествующим тяжелым заболеванием печени:**

- энцефалопатия.

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- ангионевротический отек;
- лихорадка;
- бронхоспазм;
- интерстициальный нефрит;
- анафилактический шок.

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- панцитопения.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:****в отдельных случаях:**

- артралгия;
- мышечная слабость;
- миалгия.

**Со стороны кожных покровов:****редко:**

- кожная сыпь и/или зуд;

**в отдельных случаях:**

- фотосенсибилизация;
- мультиформная эритема;
- алопеция.

**Другие реакции (редко):**

- гинекомастия;
- недомогание;
- нарушения зрения;
- периферические отеки;
- усиление потоотделения;
- образование желудочных glandулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты; носит доброкачественный, обратимый характер).

**Передозировка**

**Симптомы:** спутанность сознания, нечеткость зрения, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, тахикардия, аритмия.

**Лечение:** симптоматическая терапия, контроль показателей жизненно важных функций организма. Гемодиализ — недостаточно эффективен.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Не отмечено взаимодействия с одновременно принимаемыми антацидами
ЛС, всасывание которых зависит от значения pH (соли железа и другие)	Изменение биодоступности
ЛС, метаболизирующиеся в печени посредством цитохрома P450 2C19	Снижение выведения ЛС, метаболизирующихся в печени
Диазепам	Снижение выведения диазепама
Кларитромицин	Повышение концентрации (взаимно) кларитромицина в крови
Кетоконазол	Снижение абсорбции кетоконазола
Фенитоин	Снижение выведения фенитоина

**Синонимы**

Биопразол (Болгария), Веро-Омепразол (Россия), Веро-Омепразол (Украина), Гастрозол (Россия), Гастрозол (США), Зероцид (Индия), Золсер (Индия), Крисмел (Венгрия), Ломак (Индия), Лосек (Велико-



британия), Лосек МАПС (Великобритания), Лосек МАПС (Швеция), Омегаст (Индия), Омес (Индия), Омепар (Индия), Омепразол-АКОС (Россия), Омепразол-Акри (Россия), Омепразол-Н.С. (Россия), Омепразол-ФПО (Россия), Омепразол (Болгария, Грузия, Индия, Испания, Россия, Словения), Омепразол пеллеты (Испания), Омепрол (Югославия), Омепрус (Россия), Омефез (Россия), Омизак (Индия), Омипронол (Россия), Омитокс (Индия), Оцид (Индия), Пептикум (Германия), Пептикум (Испания), Плеом-20 (Индия), Промез (Индия), Рисек (ОАЭ), Ромесек (Индия), Сопрал (Болгария), Улзол (Хорватия), Ультоп (Россия), Ультоп (Словения), Хелицид 10 (Чешская Республика), Хелицид 20 (Чешская Республика)

## Отилония бромид (Otilonium bromide)

Миотропные спазмолитики

### Формы выпуска

Табл., п.о., 40 мг

### Принадлежность к фармакологической группе

Блокаторы кальциевых каналов.

### Механизм действия

В гладкомышечных клетках ЖКТ нарушает высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из депо  $\text{Ca}^{2+}$ . Оказывает избирательное действие на гладкую мускулатуру ЖКТ.

### Основные эффекты

- Понижает тонус, предупреждает и устраняет спазмы гладкой мускулатуры органов пищеварения, в частности ЖКТ.
- Не обладает М-холиноблокирующими свойствами.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь абсорбируется из

ЖКТ около 5%. Всосавшаяся часть выводится в основном с желчью в просвет двенадцатиперстной кишки и выделяется с фекалиями. Экскреция длительная.

### Показания

- Спастические состояния и дискинезии ЖКТ и других органов пищеварения: при холецистите, холангите, холелитиазе, и гастралгии пилороспазм, кишечная колика, желчная колика, дискинезия желчевыводящих путей, спастический колит.
- Постхолецистэктомический синдром.
- Синдром раздраженного кишечника.
- Подготовка к проведению эндоскопических исследований (эзофагоскопии, гастроскопии, дуоденоскопии, колоноскопии, ректоскопии).

### Способ применения и дозы

Внутрь по 40 мг 2—3 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль за терапией

Препарат назначают с осторожностью:

- при закрытоугольной глаукоме;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

Назначать во время беременности и в период кормления грудью следует в том случае, когда предполагаемая польза превышает возможный вред.

### Побочные эффекты

Со стороны ЖКТ:

- возможны запор и тошнота.

Аллергические реакции:

- в отдельных случаях возможны аллергические реакции.

### Синонимы

Спазмомен 40 (Италия)

# П

## Панкреатин (Pancreatin)

Препараты пищеварительных ферментов

### Формы выпуска

*Драже*

*Капс.*

*Капс. 10 000 ЕД; 25 000 ЕД*

*Капс. раствор./кишечн. 370 мг*

*Обр. станд.-пор. 0,2 г/5 мл*

*Табл., п.о., 0,2 г; 150 мг; табл., п.о., 250 мг*

*Табл., п.о. раствор./кишечн., 200 мг; 240 мг; 250 мг; 25 ЕД; 30 ЕД*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Полиферментный препарат из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота; препарат, способствующий пищеварению. Аморфный мелкий порошок сероватого или желтоватого цвета с характерным запахом, мало растворим в воде.

### Механизм действия

Восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы. Входящие в состав панкреатические ферменты (липаза, альфа-амилаза, протеазы — трипсин и химотрипсин) способствуют расщеплению белков до аминокислот, триглицеридов — до моноглицеридов и жирных кислот, крахмала — сначала до декстринов, а затем до мальтозы, улучшают функциональное состояние ЖКТ, нормализуют процессы пищеварения.

### Основные эффекты

- Оказывает протеолитическое, амилалитическое и липолитическое действие. Трипсин ингибирует стимулированную секрецию поджелудочной железы, оказывая аналгетическое действие.
- Панкреатические ферменты высвобождаются из лекарственной формы в щелочной среде тонкой кишки, т.к. защищены от действия желудочного сока оболочкой.

### Фармакокинетика

После приема внутрь не всасывается из ЖКТ.

### Показания

- Заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: хронический панкреатит, панкреатэктомия, состояние после облучения, диспепсия, синдром Ремхельда (гастрокардиальный синдром), муковисцидоз.
- Метеоризм, диарея неинфекционного генеза.
- Нарушение усвоения пищи (состояние после резекции желудка и тонкой кишки).
- Для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании (употребление жирной пищи, большого количества пищи, нерегулярное питание) и при нарушениях жевательной функции, малоподвижном образе жизни, длительной иммобилизации.

- Подготовка к рентгенологическому исследованию и УЗИ органов брюшной полости.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают во время или сразу после еды, проглатывая целиком, запивая большим количеством жидкости (вода, фруктовые соки). Доза препарата (в пересчете на липазу) зависит от возраста и степени недостаточности поджелудочной железы. Средняя доза для взрослых — 150 000 ЕД/сут; при полной недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы — 400 000 ЕД/сут, что соответствует суточной потребности взрослого человека в липазе. Максимальная суточная доза — 15 000—20 000 ЕД/кг.

Детям в возрасте до 1,5 лет — в суточной дозе 50 000 ЕД; старше 1,5 лет — 100 000 ЕД/сут. Продолжительность лечения может варьировать от нескольких дней (при нарушении пищеварения вследствие погрешностей в питании) до нескольких месяцев и даже лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острый панкреатит.
- Обострение хронического панкреатита.

### Предостережения, контроль за терапией

- При длительном применении временно назначают препараты железа.

**Следует с осторожностью назначать:**

- при АГ;
- при почечной недостаточности;
- при тромбозе;
- при продолжающемся внутреннем кровотечении;
- при сердечной недостаточности.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

**редко:**

- диарея;
- запор;
- тошнота;
- дискомфорт в эпигастральной области;
- при использовании высоких доз у больных муковисцидозом — стриктуры в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции;
- при длительном применении в высоких дозах — гиперурикозурия.

### Передозировка

**Симптомы:** гиперурикозурия, гиперурикемия; у детей — запоры.

**Лечение:** отмена препарата, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Препараты железа	Снижение всасывания железа

### Синонимы

Вестал (Россия), Мезим форте (Германия), Мезим форте 10 000 (Германия), Пангрол 10 000 (Германия), Панзим форте (Россия), Панзинорм форте-Н (Словения), Панкреазим (Украина), Панкреалипаза 8000 (Республика Сан Марино), Панкреаль Киршнера (Франция), Панкреатин (Литва), Панкреатин (Россия), Панкреатин (Россия), Панкреатин (Финляндия), Панкреатин (Югославия), Панкреатин-ICN (Россия), Панкреатина таблетки (растворимые в кишечнике) 0,25 г (Россия), Панкреатина таблетки (растворимые в кишечнике) 25 ЕД (Россия), Панкреноорм (Россия), Панцитрат (Германия), Пензитал (Индия)

# Папаверин (Papaverine)

Миотропные спазмолитики

## Формы выпуска

*Р-р д/ин. 2%*

*Супп. 0,02 г*

*Супп. рект. 0,02 г*

*Табл. 0,04 г*

*Табл. детск. 0,01 г*

## Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Производное изохинолина.

## Механизм действия

Ингибирует фосфодиэстеразу, вызывает накопление в гладкомышечной клетке цАМФ и снижение содержания ионов кальция.

## Основные эффекты

- Расслабляет гладкие мышцы внутренних органов, в т.ч. пищеварительной, дыхательной и мочеполовой системы, и сосудов.
- Оказывает гипотензивное действие. В больших дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.
- Действие на ЦНС выражено слабо (лишь в больших дозах оказывает некоторый седативный эффект).

## Фармакокинетика

**Абсорбция** вещества хорошая, но варьирует в зависимости от лекарственной формы. **Биодоступность** в среднем — 54%. Хорошо **связывается** с белками плазмы (на 90%). Хорошо **распределяется**, **проникает** через гистогематические барьеры. Подвергается биотрансформации в печени.  $T_{1/2} \approx 0,5—2$  ч, но может вы-

растать и до 24 ч. Выводится в основном почками в виде метаболитов.

## Показания

- Спазм гладких мышц органов брюшной полости (при холецистите — в составе комплексной терапии, пилороспазме, спастическом колите).
- В качестве вспомогательного средства для премедикации.

## Другие показания:

- почечная колика (в составе комплексной терапии);
- спазм периферических сосудов (энтертерит) и сосудов головного мозга,
- бронхоспазм.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают по 40—60 мг 3—4 р/сут. Высшая разовая доза составляет 0,4 г, суточная — 0,6 г. Детям в возрасте от 6 мес до 2 лет назначают 5 мг, 3—4 лет — 5—10 мг, 5—6 лет — 10 мг, 7—9 лет — 10—15 мг, 10—14 лет — 15—20 мг.

**П/к, в/м** вводят 1—2 мл 2% раствора (20—40 мг) 2—4 р/сут; **в/в** медленно — 20 мг с предварительным разведением в 10—20 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

**Ректально** по 20—40 мг 2—3 раза в день (взрослым).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- АВ-блокада.
- Глаукома.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Пожилой возраст (риск развития гипертермии).
- Детский возраст (до 6 мес).

## Предостережения, контроль за терапией

- В/в следует вводить медленно и под контролем врача.

- В период лечения прием этанола должен быть исключен.
- При беременности и кормлении грудью безопасность препарата не установлена.
- Вазодилатирующее действие снижается при табакокурении.

**Следует с осторожностью назначать и только в малых дозах:**

- после перенесенной черепно-мозговой травмы;
- при ХПН;
- при недостаточности надпочечников;
- при гипотиреозе;
- при ДГПЖ;
- при наджелудочковой тахикардии;
- при шоке.

## Побочные эффекты

**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- запор;
- повышение активности печеночных трансаминаз и содержания билирубина.

**Со стороны ЦНС:**

- сонливость.

**Со стороны ССС:**

- АВ-блокада;
- желудочковая экстрасистолия;
- снижение АД.

**Другие эффекты:**

- аллергические реакции;
- повышенное потоотделение;
- эозинофилия;
- желтушность кожи и склер;
- тромбоз при в/в введении (редко).

## Передозировка

**Симптомы:** диплопия, слабость, падение АД, сонливость.

**Лечение:** симптоматическое (поддержание АД). Полностью удаляется при гемодиализе.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Усиление спазмолитического действия
Трициклические антидепрессанты	Возможно усиление гипотензивного эффекта папаверина
Леводopa	Снижение противопаркинсонического эффекта
Трициклические антидепрессанты	Возможно усиление гипотензивного эффекта папаверина
Метилдопа	Снижение гипотензивного эффекта
Прокаинамид	Возможно усиление гипотензивного эффекта папаверина
Резерпин	Возможно усиление гипотензивного эффекта папаверина
Хинидин	Возможно усиление гипотензивного эффекта папаверина

## Синонимы

Папаверина гидрохлорид (Россия), Папаверина гидрохлорид МС (Россия), Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций (Россия), Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций (Украина), Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций 2% (Беларусь), Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций 2% (Грузия), Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций 2% (Россия), Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций 2% (Украина), Папаверина гидрохлорида таблетки 0,04 г (Россия), Папаверина гидрохлорида таблетки для детей 0,01 г (Беларусь), Папаверина гидрохлорид-Дарница (Украина), Папаверин-АКОС (Россия), Свечи с папаверином гидрохлорида (на полиэтиленоксидной основе) 0,02 г (Россия), Свечи с папаверином гидрохлорида 0,02 г (Россия)

# Парацетамол (Ацетаминофен) (Paracetamol (Acetaminophen))

НПВС

## Формы выпуска

Каплеты 500 мг

Капли для приема внутрь 100 мг/мл

Капли для приема внутрь детск.

80 мг/0,8 мл

Капс. 325 мг; 500 мг

Пор. доз. д/р-ра для приема внутрь  
детск. 80 мг; 150 мгПор. доз. д/р-ра для приема внутрь  
детск. пор. раствор. 240 мг

Р-р д/ин. 150 мг/мл

Р-р для приема внутрь 24 мг/мл;

120 мг/5 мл

Р-р для приема внутрь детск. 30 мг/мл

Р-р стер.

Сироп 120 мг/5 мл; 125 мг/5 мл;

200 мг/5 мл; 2,4%

Сироп детск. 160 мг/5 мл с вишн.

Супп. 125 мг; 150 мг; 500 мг

Супп. детск. 50 мг; 100 мг; 250 мг

Супп. рект. 80 мг; 125 мг; 150 мг; 250 мг;  
300 мг; 500 мг; 600 мгСупп. рект. детск. 125 мг; 0,25 г; 0,05 г;  
0,1 гСусп. для приема внутрь 120 мг/5 мл;  
250 мг/5 мл

Сусп. для приема внутрь детск. 120 мг

Сусп. для приема внутрь детск.

120 мг/5 мл; 2,4%

Табл.

Табл. 200 мг; 325 мг; 500 мг

Табл. дел. 125 мг

Табл. жев. 80 мг

Табл. жев. детск. 80 мг

Табл., п.о., 500 мг

Табл. раствор. 500 мг

Табл. шип. 500 мг; 1 г

Эликсир

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Неселективные ингибиторы ЦОГ1 и ЦОГ2. Неопиоидный (ненаркотический) анальгетик центрального действия, производное парааминофенола.

## Механизм действия

Ингибирует ЦОГ преимущественно в мозге, что приводит к снижению синтеза ПГ в ЦНС. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие у него противовоспалительного эффекта.

## Основные эффекты

- Оказывает обезболивающее и жаропонижающее действие.
- Отсутствие угнетающего влияния на синтез ПГ в периферических тканях обуславливает отсутствие отрицательного влияния у парацетамола на водно-солевой обмен (задержка натрия и воды) и слизистую оболочку ЖКТ.

## Фармакокинетика

**Абсорбция** — высокая,  $C_{\max}$  достигается через 0,5—2 ч;  $C_{\max}$  — 5—20 мкг/мл. **Связывается** с белками плазмы на 15%. **Проникает** через ГЭБ. Менее 1% принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме достигается при его назначении в дозе 10—15 мг/кг.

**Метаболизируется** в печени на 90—95%, из них 80% вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов; 17% подвергается гидроксилированию с образованием активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом и образуют неактивные ме-

таболиты (8%). При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. При этом ведущую роль играет токсичный метаболит — N-ацетил-п-бензохинонимин.  $T_{1/2}$  — 1—4 ч.

**Выводится** в основном почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизмененном виде. У пожилых больных снижается клиренс препарата и увеличивается  $T_{1/2}$ .

### Показания

- Лихорадочный синдром, в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- Болевой синдром легкой и средней степени выраженности.

### Другие показания:

- артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают с большим количеством жидкости через 1—2 ч после приема пищи (прием сразу после еды приводит к задержке наступления действия).

**Взрослым и подросткам старше 12 лет** (масса тела более 40 кг) — разовая доза 500 мг; максимальная разовая доза — 1 г. Кратность назначения — до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 4 г; максимальная продолжительность лечения — 5—7 дней. У пациентов с нарушениями функции печени или почек, синдромом Жильбера, у пожилых больных суточная доза должна быть уменьшена и увеличен интервал между приемами.

**Дети:** максимальная суточная доза для детей до 6 мес (до 7 кг) — 350 мг, до 1 года (до 10 кг) — 500 мг, до 3 лет (до 15 кг) — 750 мг, до 6 лет (до 22 кг) — 1000 мг, до 9 лет (до 30 кг) — 1500 мг, до 12 лет (до 40 кг) — 2000 мг. В виде суспензии детям 6—12 лет — по 10—20 мл (в 5 мл — 120 мг), 1—

6 лет — 5—10 мл, 3 мес — 1 год — 2,5—5 мл. Дозу для детей в возрасте от 1 до 3 мес определяют индивидуально. Кратность назначения — 4 р/сут, интервал между каждым приемом — не менее 4 ч.

Максимальная продолжительность лечения без консультации врача — 3 дня (при приеме в качестве жаропонижающего средства) и 5 дней (в качестве обезболивающего).

**Ректально.** Взрослым — по 500 мг 1—4 р/сут; максимальная разовая доза — 1 г; максимальная суточная доза — 4 г.

**Детям** 12—15 лет — 250—300 мг 3—4 р/сут; 8—12 лет — по 250—300 мг 3 р/сут; 6—8 лет — по 250—300 мг 2—3 р/сут; 4—6 лет — по 150 мг 3—4 р/сут; 2—4 лет — по 150 мг 2—3 р/сут; 1—2 года — по 80 мг 3—4 р/сут; от 6 мес до 1 года — по 80 мг 2—3 р/сут; от 3 мес до 6 мес — по 80 мг 2 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Период новорожденности (до 1 мес).

### Предостережения, контроль за терапией

- При продолжающемся лихорадочном синдроме на фоне применения парацетамола более 3 дней, а при болевом синдроме — более 5 дней, требуется консультация врача.
- Риск развития повреждений печени возрастает у больных с алкогольным гепатитом.
- Искажает показатели лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевого кислоты в плазме.
- Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.
- Сироп содержит 0,06 ХЕ сахарозы в 5 мл, что следует учитывать при лечении больных сахарным диабетом.

**Следует с осторожностью назначать:**

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при доброкачественной гипербилирубинемии (в т.ч. синдром Жильбера, вирусный гепатит, алкогольное поражение печени), алкоголизме;
- при беременности;
- в период лактации;
- пациентам пожилого возраста;
- детям грудного возраста (до 3 мес);
- при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- сироп при сахарном диабете;
- при заболеваниях системы крови.

**Побочные эффекты****Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- боль в эпигастрии;
- повышение активности печеночных ферментов, как правило, без развития желтухи;
- гепатонекроз (дозозависимый эффект).

**Со стороны ЦНС:**

- обычно развиваются при приеме высоких доз — головокружение, психомоторное возбуждение и нарушение ориентации.

**Со стороны кожи и слизистых оболочек:**

- кожный зуд;
- сыпь на коже и слизистых оболочках (обычно эритематозная или уртикарная);
- отек Квинке;
- мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса—Джонсона);
- токсический эпидермальный некролиз (Синдром Лайелла).

**Со стороны эндокринной системы:**

- гипогликемия (вплоть до гипогликемической комы).

**Со стороны органов кроветворения:**

- анемия, в т.ч. гемолитическая (особенно у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- сульфогемоглобинемия и метгемоглобинемия (цианоз, одышка, боль в сердце);
- при длительном применении в больших дозах — апластическая анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз.

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- при приеме больших доз — нефротоксичность (почечная колика, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз).

**Передозировка**

**Симптомы:** клиническая картина острой передозировки развивается в течение 6—14 ч после приема парацетамола. Симптомы хронической передозировки проявляются через 2—4 сут после превышения дозы препарата. Симптоматика острой передозировки: острая печеночная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства (диарея, снижение аппетита, тошнота и рвота, дискомфорт в брюшной полости и/или абдоминальная боль), повышение потоотделения. Симптоматика хронической передозировки: развивается гепатотоксический эффект, характеризующийся общими симптомами (боль, слабость, адинамия, повышенное потоотделение) и специфическими, характеризующими поражение печени. В результате может развиваться гепатонекроз. Гепатотоксический эффект парацетамола может осложняться развитием печеночной энцефалопатии (угнетение высшей нервной деятельности, в т.ч. нарушения мышления, агитация и ступор), судороги, угнетение дыхания, кома, отек мозга, нарушение



свертывания крови, развитие ДВС-синдрома, гипогликемия, метаболический ацидоз, аритмия, коллапс. Редко нарушение функции печени развивается молниеносно и может осложняться ОПН (тубулярный некроз).

**Лечение:** введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона — метионина через 8—9 ч после передозировки и ацетилцистеина — в первые 12 ч (пока не наступили необратимые изменения). Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема. Используют гемодиализ или гемосорбцию.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Снижение эффективности и повышение гепатотоксичности парацетамола при длительном использовании барбитуратов
Ингибиторы микросомального окисления в печени, в т.ч. циметидин	Снижение риска развития гепатотоксического действия
Индукторы микросомального окисления в печени, в т.ч. фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты, гепатотоксичные препараты	Увеличение продукции гидроксиглированных активных метаболитов (риск развития тяжелой интоксикации даже при небольшой передозировке)
Непрямые антикоагулянты	Повышение их эффекта в результате снижения синтеза прокоагулянтных факторов в печени
НПВС	Повышение риска развития анальгетической нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности

Группы и ЛС	Результат
Салицилаты	Повышение риска развития рака почки или мочевого пузыря при одновременном длительном применении парацетамола в высоких дозах и салицилатов
Урикозурические препараты	Снижение их эффективности
Дифлунизал	Повышение плазменной концентрации парацетамола на 50% и увеличение риска гепатотоксичности
Этанол	Повышение риска развития острого панкреатита

## Синонимы

Адол (ОАЭ), Далерон (Словения), Детский Панадол (Португалия), Детский Панадол (Франция), Детский Тайленол (США), Доломол (Иордания), Ибуклин (Индия), Калпол (Великобритания), Калпол 6 плюс (Великобритания), Медипирин 500 (Словацкая Республика), Панадол (Греция), Панадол (Ирландия), Паракодамол (Болгария), Параскофен (Болгария), Парацет (Беларусь), Парацетамол (Польша), Парацетамол (Россия), Парацетамол (Франция), Парацетамол (Эстония), Парацетамол 325 мг (Украина), Парацетамол МС (Россия), Парацетамола сироп 2,4% (Беларусь), Парацетамола сироп 2,4% (Россия), Парацетамола таблетки 0,2 г (Беларусь), Парацетамола таблетки 0,2 г (Россия), Парацетамола таблетки 0,2 г (Украина), Парацетамола таблетки 0,5 г (Россия), Парацетамол-АКОС (Россия), Парацетамол-Дарница (Украина), Парацетамол-Н.С. (Россия), Парацетамол-Ратиофарм (Германия), Парацетамол-Русфар (Россия), Проходол (Россия), Проходол детский (Россия), Суппозитории ректальные для детей (Россия), Суппозитории ректальные с парацетамолом 0,5 г (Россия), Тайленол (США), Тайленол для младенцев (США), Цефекон Д (Россия), Эффералган (Франция), Эффералган максимум (Франция), Эффералган с витамином С (Франция)



## Париет (Pariet)

Eisai Co. LTD для Janssen  
Pharmaceutica N.V. (Бельгия)

Рабепразол (Rabeprazole)

Противоязвенные ЛС. Ингибиторы  
протонной помпы

### Формы выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 10 и 20 м

### Показания

- Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Язвенная болезнь желудка в стадии обострения.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Кроме того, Париет в комбинации с другими антибактериальными средствами используется:

- при эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка или хроническим гастритом;
- для лечения и предупреждения рецидивов язвы у пациентов с язвенной болезнью, связанной с *H. pylori*.

### Способ применения и дозы

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка в стадии обострения рекомендуется принимать по 1 таблетке (20 мг) 1 р/сут утром. У некоторых пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки хороший эффект дает прием 1 р/сут 1 таблетки по 10 мг. У большинства пациентов язвы двенадцатиперстной кишки заживают в течение 4 нед. У большинства пациентов с язвенной болезнью желудка заживление происходит в течение 6 нед. Пациентам с ГЭРБ рекомендуется принимать по од-

ной таблетке по 20 мг 1 р/сут на протяжении 4—8 нед. Для поддерживающей терапии при ГЭРБ Париет назначается в дозе 10 или 20 мг 1 р/сут в зависимости от ответа пациента. Для лечения гастродуоденальной язвенной болезни или хронического гастрита, связанного с инфицированием *H. pylori*, используется несколько вариантов эрадикации с использованием соответствующих комбинаций антибиотиков. Рекомендуются курс лечения длительностью 7 дней одной из следующих комбинаций препаратов:

- Париет по 20 мг 2 р/сут + кларитромицин 2 р/сут по 500 мг и амиксциллин 2 р/сут по 1 г;
- Париет по 20 мг 2 р/сут + кларитромицин 2 р/сут по 500 мг и метронидазол 2 р/сут по 400 мг.

Наилучшие результаты эрадикации, превышающие 90 %, наблюдаются при использовании комбинации Париета с кларитромицином и амоксициллином.

Установлено, что эрадикация *H. pylori*, проводимая по одному из вышеуказанных режимов, приводит к заживлению язвы желудка или двенадцатиперстной кишки без проведения дальнейшего противоязвенного лечения. По показаниям, требующим приема препарата 1 р/сут, Париет следует принимать утром до еды. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия, но рекомендуемое время приема таблеток Париет способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения. Пациентов необходимо предупредить, что таблетки Париет нельзя разжевывать или измельчать, а следует глотать целиком. Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррекция дозы Париета не требуется.

### Побочные эффекты

Исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет


обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер. В связи с применением Парииета отмечались следующие побочные действия: головная боль, диарея, боль в животе, астения, метеоризм, кожная сыпь и сухость во рту.

### Передозировка

До сегодняшнего дня сведений о случаях преднамеренной передозировки не поступало. Дозы до 80 мг/сут хорошо переносились пациентами.

### Регистрационное удостоверение:

№ 011880/01-2000

	<b>Пегасис®</b> <b>(Pegasys®)</b>
	<b>F. Hoffmann La Roche Ltd</b> <b>(Швейцария)</b>
	Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) (Peginterferon alpha-2a)
	Противовирусные ЛС

### Формы выпуска и состав

Флаконы с разовой дозой 135 мкг в 1 мл готового раствора — 1 флакон в упаковке.

Флаконы с разовой дозой 180 мкг в 1 мл готового раствора — 1 флакон в упаковке.

Один флакон с разовой дозой готового раствора для подкожного введения содержит: пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) 135 мкг/1,0 мл, 180 мкг/1,0 мл.

**Наполнители:** натрия хлорид, полисорбат 80, спирт бензиловый, натрия ацетат, кислота уксусная, вода для инъекций.

### Механизм действия и основные эффекты

При конъюгации бис-монометоксиполиэтиленгликоля (ПЭГ) с интерфероном альфа-2а образуется пэгилированный интер-

ферон альфа-2а. Интерферон альфа-2а производится биосинтетическим методом по технологии рекомбинантной ДНК и является производным продуктом клонированного гена человеческого лейкоцитарного интерферона, введенного и экспрессирующегося в клетках *E. coli*. Структура ПЭГ непосредственно влияет на клинико-фармакологические характеристики Пегасиса®. В частности, размер и степень разветвленности ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа определяет показатели всасывания, распределения и выведения Пегасиса®.

### Фармакокинетика

Фармакокинетику Пегасиса® изучали у здоровых добровольцев и у лиц, инфицированных вирусом гепатита С.

**Всасывание:** после однократного подкожного введения 180 мкг Пегасиса® здоровым лицам концентрации препарата в сыворотке начинают определяться в пределах 3—6 час. Через 24—48 час сывороточные концентрации достигают 80% от максимальных. Всасывание Пегасиса® продолжительное, максимальные концентрации в сыворотке отмечаются через 72—96 час после введения препарата. Абсолютная биодоступность Пегасиса® составляет 84% и аналогична таковой интерферона альфа-2а.

**Распределение:** Пегасис® обнаруживается преимущественно в кровотоке и внеклеточной жидкости. У человека объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) после внутривенного введения составляет 6—14 л. По данным спектрометрии и ауторадиолюминографии отдельных тканей и всего организма, у крыс Пегасис®, помимо пребывания в крови в высоких концентрациях, попадает в ткань печени, почек и костного мозга. После однократного внутривенного введения радиоактивно меченного Пегасиса® в головном мозге радиоактивность не обнаруживалась.

**Метаболизм:** биотрансформация представляет собой основной механизм клиренса неизмененного Пегасиса®. Особенности метаболизма Пегасиса® охарактеризованы не полностью, однако исследования на крысах указывают, что главным органом, осуществляющим выведение радиоактивно меченного препарата или его метаболитов, являются почки.

**Выведение:** у человека системный клиренс Пегасиса® равняется примерно 100 мл/час, что в 100 раз ниже, чем аналогичный показатель для исходного интерферона альфа-2а. После в/в введения период полувыведения терминальной фазы для Пегасиса® составляет около 60 час (у стандартного интерферона — 3—4 час). После п/к введения период полувыведения терминальной фазы длиннее — около 80 час (диапазон от 50 до 140 час у большинства больных). Период полувыведения терминальной фазы после п/к введения может отражать не выведение, а продолжительное всасывание Пегасиса®. При введении Пегасиса® 1 р/нед здоровым лицам и больным хроническим гепатитом С отмечается дозозависимое увеличение экспозиции к препарату.

### Показания

Лечение больных хроническим гепатитом С без цирроза или с компенсированным циррозом у взрослых.

### Способ применения и дозы

**Стандартный режим дозирования.** Рекомендованная доза Пегасиса® составляет 180 мкг 1 р/нед п/к в течение 48 нед.

**При необходимости редукции** дозы применяется стандартная сниженная доза 135 мкг.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к альфа-интерферонам, продуктам жизнедеятельности *E. coli*, полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата; аутоиммунный гепатит.

Побочные эффекты

### Побочные эффекты

При лечении Пегасисом® можно ожидать тех же побочных реакций, которые отмечаются при использовании других альфа-интерферонов.

### Регистрационное удостоверение:

П № 013704/01-2002

## Пеницилламин (Penicillamine)

Другие ЛС

### Формы выпуска

Табл., п.о., 250 мг

Капс. 150 мг; 250 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Комплексообразующее соединение.

### Механизм действия

Пеницилламин — трифункциональная аминокислота, содержащая карбоксильные, амино- и сульфгидрильные группы и являющаяся аналогом естественной аминокислоты цистеина. Наличие асимметрически расположенного атома углерода позволяет пеницилламину существовать в виде D- и L-изомеров. Пеницилламин, получаемый при контролируемом гидролизе пенициллина, существует только в форме D-изомера, который в настоящее время и используется в клинической практике.

Оказывает дезинтоксикационное и иммунодепрессивное действие. Образует хелатные комплексы с ионами  $\text{Cu}^{2+}$ , Hg,

Pb, Fe, As,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , Co, Au. Угнетает ряд ферментов, участвующих в реакциях сульфгидрильно-дисульфидного обмена. При взаимодействии с цистеином образует дисульфид пеницилламин-цистеина, обладающий значительно большей растворимостью, чем цистеин (проявляется уменьшением образования цистеиновых камней в почках при цистеинурии).

Оказывает влияние на различные звенья иммунной системы. Обладает способностью нарушать синтез коллагена, расщепляя перекрестные связи между вновь синтезирующимися молекулами тропоколлагена.

Снижает уровень патологических макроглобулинов, в т.ч. ревматоидного фактора.

Усиливает выведение с мочой избытка  $\text{Cu}^{2+}$ , нормализуя ее содержание в тканях, что обеспечивает эффективность ЛС при гепатолентикулярной дегенерации.

Существенно уменьшает плотность кожи, развитие суставных контрактур, увеличивает выживаемость, снижает частоту поражения почек и подавляет прогрессирование интерстициального легочного фиброза.

Механизмы, определяющие фармакологическую активность пеницилламина, именно при ревматических заболеваниях до конца не ясны.

- Тиазолидиновое связывание пеницилламина с пиридоксинфосфатом вызывает нарушение образования витамина  $\text{B}_6$ , который, как предполагают, играет важную роль в функционировании иммунной системы. Взаимодействие пеницилламина с альдегидными группами коллагена приводит к нарушению перекрестного связывания молекул коллагена и увеличению содержания водорастворимого коллагена.
- Межпочечный обмен сульфгидрильных (SH) групп молекулы пени-

цилламина и дисульфидных(S-S) связей различных макромолекул нарушает образование IgM РФ.

- Антипролиферативное действие на фибробласты.
- Подавление пролиферации эндотелия и неоваскуляризации.
- Ускорение дисмутации супероксидов.
- Подавление миелопоэза.

### Фармакокинетика

Быстро, хотя и неполно (40—70%) **абсорбируется** из ЖКТ, время наступления  $\text{C}_{\text{max}}$  — 1—3 ч. Метаболизируется в печени,  $\text{T}_{1/2}$  — 24—75 ч. **Выводится** почками, преимущественно в виде метаболитов.

### Показания

- Склеродермия, ревматоидный артрит.
- Болезнь Вильсона — Коновалова.
- Отравление  $\text{Cu}^{2+}$ , неорганическими соединениями  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Au}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ .
- Гемосидероз.
- Цистиновый нефролитиаз.
- Хронический гепатит.
- Цистинурия, цистиноз.
- Алкогольный цирроз печени с гепатомегалией.
- Фибропластический вариант гломерулонефрита.

### Способы применения и дозы

**Внутрь** по 0,25—1,0 г 1—4 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 1 г.

**Максимальная суточная доза:** 4 г.

**Средняя суточная доза у детей:** 0,3 г/кг.

Доза считается эффективной, если суточная экскреция меди с мочой (после первой недели лечения) превышает 2 мг. В дальнейшем адекватность дозы определяют на основании измерения содержания свободной меди в сыворотке крови (оно должно быть менее 10 мкг/мл). В отдельных случаях суточная доза — 2 г и более.

Первые признаки лечебного эффекта отмечаются не ранее 3 мес постоянного приема. Если к этому времени лечебный эффект отсутствует, при условии хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают (на 125 мг через каждые 1—2 мес). При отсутствии лечебного эффекта после 6 мес терапии ЛС отменяют. При достижении удовлетворительного эффекта постоянный прием в той же дозе продолжают в течение длительного времени. При ревматоидном артрите клинический эффект терапии небольшими (250—500 мг/сут) и большими (750 мг/сут и более) дозами пеницилламина обычно одинаков.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Миастения.
- Нарушение гемопоэза, агранулоцитоз.
- Нефропатия.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

**Во время лечения следует:**

- контролировать анализ мочи и клинический анализ крови 1 раз в 2 нед, в течение первых 6 мес лечения, в дальнейшем — ежемесячно; 1 раз в 6 мес — функции почек и печени;
- принимать обильное количество жидкости, особенно важно принимать дополнительное количество жидкости (не менее 0,5 л), непосредственно перед сном и ночью;
- у пациентов с болезнью Вильсона—Коновалова регулярно проводить рентгенологическое или УЗИ почек и мочевыводящих путей;
- при болезни Вильсона—Коновалова или цистинурии, одновременно с пени-

цилламином для постоянного приема назначить пиридоксин (в связи с диетическими ограничениями, применяющимися для лечения этих заболеваний); в случае развития признаков дефицита пиридоксина у пациентов с ревматоидным артритом, и в том случае, если эти признаки не проходят самостоятельно, дополнительно назначить пиридоксин в дозе 25 мг/сут;

- при появлении высокой температуры, поражения легких, печени, выраженных гематологических или неврологических нарушений, миастении, гематурии, волчаночноподобных реакций или других тяжелых побочных эффектов отменить ЛС и при необходимости назначить глюкокортикостероиды;
- при появлении изолированной протеинурии, если она не нарастает и не превышает 1 г/сут, лечение пеницилламином продолжить, в других случаях — отменить.

**С осторожностью назначают:**

- при наличии аллергических реакций на пенициллин;
- пациентам пожилого возраста.

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- афтозный стоматит;
- глоссит;
- внутрипеченочный холестаз;
- панкреатит.

**Со стороны ЦНС:**

- полная потеря или искажение вкусовых ощущений;
- полиневрит (связан с дефицитом пиридоксина);
- периферическая нейропатия;
- миастения gravis.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- токсический эпидермальный некролиз;
- аллергический альвеолит.

**Со стороны системы кроветворения:**

- эозинофилия;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- апластическая анемия;
- гемолитическая анемия;
- агранулоцитоз.

**Со стороны дыхательной системы:**

- интерстициальный пневмонит;
- диффузный фиброзирующий альвеолит;
- синдром Гудпасчера.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- 1—10% — тендовагинит;
- 0,1—1% — разрыв связочного аппарата.

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- артралгия;
- полимиозит;
- дерматомиозит.

**Другие эффекты:**

- волчаночноподобный синдром (артралгия, миалгия, эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК в крови);
- увеличение молочных желез с развитием галактореи (у женщин);
- алопеция;
- лихорадка.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота.

**Лечение:** симптоматическое.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики	Несовместимы
Железосодержащие ЛС	Образование хелатных комплексов при одновременном приеме

Группы и ЛС	Результат
Золотосодержащие ЛС	Образование хелатных комплексов при одновременном приеме
Противомаларийные ЛС	Повышение риска возникновения побочных эффектов
Левамизол	Повышение риска возникновения побочных эффектов
Фенилбутазон	Повышение риска возникновения побочных эффектов

**Синонимы**

Купренил (Польша), Пеницилламин в капсулах 0,15 г (Россия)

## Пентазоцин (Pentazocine)

Опиоиды

**Формы выпуска**

*Р-р д/ин. 30 мг/мл*

*Табл. 50 мг*

**Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры**

Синтетическое соединение. Опиоидный анальгетик, агонист-антагонист опиоидных рецепторов, производное бензоморфана.

**Механизм действия**

Взаимодействует с опиоидными рецепторами следующим образом: возбуждает дельта- и каппа-рецепторы (в большей степени) и блокирует мю-рецепторы. Это приводит к болеутоляющему и другим эффектам (см. "Морфин").

**Основные эффекты**

- Уступает морфину по анальгетической активности, эффективности и

длительности действия, меньше его угнетает дыхательный центр, реже вызывает запор и задержку мочеиспускания, редко вызывает лекарственную зависимость. Вызывает тошноту, рвоту, брадикардию, миоз, повышение АД (при в/в введении), давления в легочной артерии, ЦВД и работу сердца.

- Вытесняет морфин из связи с мю-рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

### Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** после приема внутрь из ЖКТ (подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень), в/м и п/к введения. После в/м введения  $C_{\max}$  в плазме крови достигается через 15—60 мин. **Связывается** с белками плазмы на 50—60%. **Метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов.  $T_{1/2} \approx 2—4$  ч. **Выводится** в основном почками (5—13% в неизмененном виде) и частично с желчью. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко.

### Показания

- Умеренный или выраженный болевой синдром различного генеза.
- Для премедикации перед оперативным вмешательством.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым назначают по 25—100 мг каждые 3—4 ч после еды. Детям в возрасте 6—12 лет можно назначать по 25 мг каждые 3—4 ч.

**П/к** или **в/м** взрослым назначают по 30—60 мг каждые 3—4 ч; суточная доза — не более 360 мг. Для в/в введения разовая доза составляет не более 30 мг. Для

детей при п/к или в/м введении максимальная разовая доза составляет не более 1 мг/кг; при в/в введении — 500 мкг/кг.

**П/к** введение возможно, но нежелательно (особенно у детей) из-за раздражающего действия пентазоцина.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Дыхательная недостаточность.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Повышенное ВЧД.
- Черепно-мозговая травма, спутанность сознания, склонность к судорожным реакциям, эпилепсия.
- Инфаркт миокарда.
- Холелитиаз.
- Мочекаменная болезнь.
- I триместр беременности.
- Кормление грудью.
- Детский возраст до 2,5 лет (до 6 лет — прием внутрь).

### Предостережения, контроль за терапией

- Пентазоцин не следует применять одновременно с ингибиторами МАО, а также на фоне действия агонистов опиоидных рецепторов.
  - Во время лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.
  - Не следует назначать препарат лицам, страдающим наркоманией.
- Следует с осторожностью назначать:
- при нарушении функции печени и/или почек, функции дыхания;
  - при АГ, сужении периферических сосудов;
  - при недостаточности коры надпочечников, ДГПЖ, острой боли в животе неясной этиологии, холецистите,



панкреатите, острой алкогольной интоксикации, воспалительных и обструктивных заболеваниях толстой кишки.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- запор;
- боль в животе.

### Со стороны ЦНС:

- дисфория;
- сонливость;
- слабость;
- головная боль;
- дезориентация;
- кошмарные сновидения;
- галлюцинации;
- головокружение;
- редко — бессонница, судороги.

### Другие эффекты:

- задержка мочеиспускания;
- миоз;
- нарушения четкости зрения;
- аритмии, АГ;
- повышение ВЧД;
- усиление потоотделения;
- покраснение кожи;
- угнетение дыхания;
- аллергические реакции.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Нейролептики	Усиление действия этих ЛС
Снотворные ЛС	Усиление действия этих ЛС
Транквилизаторы	Усиление действия этих ЛС
Этанолсодержащие ЛС	Усиление действия этих ЛС
Налоксон	Восстановление дыхания и устранение аналгезии

## Синонимы

Фортвин (Индия), Фортрал (Словения)

# **Пилобакт (Pylobact)**

**Ranbaxy Laboratories Limited  
(Индия)**

Противоязвенные ЛС

## Формы выпуска и состав

*Омепразол, кларитромицин и тинидазол представлены в виде комплекта лекарств.*

*Одна коробка содержит 7 комплектов.*

*Каждый комплект (суточная доза) содержит 2 капсулы омепразола, 2 таблетки кларитромицина и 2 таблетки тинидазола.*

*Капсула омепразола содержит: омепразол 20 мг.*

*Каждая покрытая оболочкой таблетка кларитромицина содержит: кларитромицин 250 мг.*

*Каждая покрытая оболочкой таблетка тинидазола содержит: тинидазол 500 мг.*

## Описание

Пилобакт является комбинацией препаратов, состоящей из омепразола, кларитромицина и тинидазола в соответствующих дозах, в одной упаковке для комплексной терапии язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*.

## Механизм действия и основные эффекты

**Омепразол** угнетает секрецию желудочной кислоты за счет специфического ингибирования  $H^+-K^+-ATP$ -азы — фермента, находящегося в мембранах париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Омепразол приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции. После перорального приема угнетение желудочной секреции наступает в пределах часа и продолжается в течение 24 час.

**Кларитромицин** — антибиотик из группы макролидов. Эффективен в отношении большого числа грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая *H. pylori*.

Считается, что **тинидазол** нарушает синтез ДНК бактерий. Обладает активностью по отношению к анаэробным бактериям, простейшим и *H. pylori*.

### Фармакокинетика

Одновременное назначение кларитромицина и омепразола улучшает фармакокинетические свойства кларитромицина: среднее значение  $C_{\max}$  увеличивается на 10%,  $C_{\min}$  — на 15% и AUC — на 15% по сравнению с теми же показателями при монотерапии кларитромицином. Концентрации кларитромицина в слизистой желудка при одновременном назначении его с омепразолом также повышены.

### Показания

Пилобакт показан для лечения и эрадикационной терапии *H. pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка.

### Способ применения и дозы

Каждый стрип содержит две капсулы омепразола (20 мг), две таблетки кларитромицина (250 мг) и две таблетки тинидазола (500 мг) и рассчитан на 1 день лечения.

Примите одну капсулу омепразола, одну таблетку кларитромицина и одну таблетку тинидазола утром и повторите прием указанных препаратов вечером.

Каждая коробка содержит 7 таких стрипов, что обеспечивает терапию в течение 1 нед.

Поддерживающая терапия: Омепразол 20 мг/сут в течение 3 нед.

### Предостережения, контроль за терапией

Пациенты, получающие курс комбинированной терапии, должны избегать приема алкогольных напитков, так как тинидазол может вызвать дисульфирамоподобную реакцию с алкоголем.

Перед началом лечения необходимо исключить наличие злокачественного заболевания, особенно у пациентов с язвенной болезнью желудка, так как прием омепразола может маскировать симптоматику заболевания.

### Регистрационное удостоверение:

П № 012233/01-2000

## Пинаверия бромид (Pinaverium bromide)

Миотропные спазмолитики

### Формы выпуска

Табл., п.о., 50 мг

Табл., п.о., 100 мг

### Принадлежность к фармакологической группе

Блокаторы кальциевых каналов.

### Механизм действия

Селективно блокирует кальциевые каналы мембраны гладкомышечных клеток органов пищеварительной системы (в основном кишечника и желчевыводящих путей).

### Основные эффекты

- Понижает тонус, предупреждает и устраняет спазмы гладкой мускулатуры органов пищеварения, в частности ЖКТ. Понижает секрецию соляной кислоты в желудке без изменения же-

лудочной секреции, ускоряет эвакуацию из желудка.

- Практически не обладает м-холиноблокирующими свойствами. В терапевтических дозах не влияет на ССС.

### Фармакокинетика

После приема внутрь менее 10% **абсорбируется** из ЖКТ.  $C_{\max}$  в сыворотке достигается через 1 ч. Связывается белками плазмы на 97%. **Метаболизируется** в основном в печени. **Выводится** главным образом с фекалиями, незначительная часть — с мочой.  $T_{1/2} \approx 1,5$  г.

### Показания

- В качестве средства для симптоматического устранения боли, ощущения дискомфорта и нарушения моторики ЖКТ: холецистит, холангит, гастрит, дуоденит, эзофагит, энтерит, пилороспазм, холелитиаз, кишечная колика, желчная колика, дискинезия желчевыводящих путей, спастический колит, гастралгия.
- Постхолецистэктомический синдром.
- Синдром раздраженного кишечника.
- Подготовка к проведению эндоскопических и рентгенологических исследований ЖКТ.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, во время еды, запивая большим количеством воды, не разжевывая и не рассасывая. Взрослым назначают по 50 мг 3—4 р/сут (до 300 мг/сут, не более). Перед проведением исследования — по 200 мг/сут (за 2 приема) в течение 3 дней, предшествующих процедуре.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Детский возраст.

### Предостережения, контроль за терапией

Препарат не следует принимать перед сном.

С осторожностью назначают при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- диспепсия;
- запор;
- тошнота.

#### Аллергические реакции:

- в отдельных случаях возможны аллергические реакции.

### Передозировка

О ней нет сообщений.

### Взаимодействие

Пока не описано.

### Синонимы

Дицетел (Франция)

## Пиперациллин (Piperacillin)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

Пор. д/ин. 1, 2 и 4 г

### Принадлежность к фармакологической группе

Пенициллины.

### Антимикробная активность

**Наибольшую природную активность** проявляет в отношении стрептококков, пневмококков, пенициллиночувствительных стафилококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*,

грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

**Умеренно активен** в отношении *E. faecalis*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

**Слабо активен** в отношении *Acinetobacter* spp., *B. ceracia*, *S. maltophilia*.

**Не действует** на пенициллинорезистентные стафилококки.

**Не стабилен** к бета-лактамазам. В настоящее время многие госпитальные штаммы *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *Bacteroides* spp. устойчивы к ЛС.

### Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют около 70 мг/л, связь с белками плазмы 20—40%,  $T_{1/2}$  в крови — около 1 ч. Хорошо **проникает** в ткани и жидкости организма. С мочой **выводится** 70—80% ЛС, преимущественно в неизмененном виде. При почечной недостаточности наблюдается существенное замедление экскреции ЛС.

### Показания

В настоящее время применение пиперациллина ограничено в связи с высоким уровнем устойчивости микроорганизмов к ЛС. Единственным показанием является инфекция, вызванная чувствительными к пиперациллину штаммами *P. aeruginosa*. В этом случае пиперациллин должен применяться только в комбинации с другими антипсевдомонадными ЛС — аминогликозидами или фторхинолонами.

### Способ применения и дозы

**Инфузионно** в дозе 4—5 г 4 р/сут.

У детей от 2 мес до 12 лет — 100—300 мг/кг/сут (в 3 введения).

У новорожденных и детей до 2 мес — 100—300 мг/кг (в 2 введения).

### Противопоказания

Гиперчувствительность к пенициллинам.

### Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при указаниях в анамнезе на кровотечение;
- при муковисцидозе (риск гипертермии и кожной сыпи);
- при псевдомембранозном колите;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

Переносится лучше, чем карбенициллин.

**Аллергические реакции немедленного типа:**

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

**Отсроченные аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Электролитные нарушения:**

- гипокалиемия;
- гипернатриемия.

**Гематологические реакции:**

- кровоточивость.

**Местные реакции:**

- боль при в/в введении;
- флебиты.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны печени:**

- транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения:**

- тромбоцитопения (редко);
- нейтропения.

**Передозировка**

**Симптомы:** судороги, нарушение сознания

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Усиление антимикробного действия (особенно у пациентов со сниженным иммунитетом)*, фармацевтическая несовместимость
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость
Диуретики	Возможно усиление гипокалиемии
Натрия гидрокарбонат	Фармацевтическая несовместимость
Недеполяризующие миорелаксанты	Увеличение длительности миорелаксации
Цитостатики	Возможно усиление гипокалиемии

\* Оба ЛС следует применять в полной терапевтической дозе

**Синонимы**

Пипрацил (США), Пициллин (Италия)

## Платифиллин (Platyphylline)

Желчегонные ЛС

**Формы выпуска**

Р-р д/ин. 0,2 %

Табл. 5 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

М-холиноблокатор, алкалоид крестовника (ромболистного или широколистного), производное метилпирролизидина.

Белый кристаллический порошок горького вкуса, легко растворим в воде (1:5 в горячей, 1:10 в холодной), слабо растворим в спирте. рН 0,2% раствора — 3,6—4,0.

**Механизм действия**

Блокируя М-холинорецепторы, нарушает, в частности, передачу нервных импульсов с окончаний постганглионарных холинергических волокон на клетки иннервируемых эффекторных органов, оказывает прямое релаксирующее влияние на гладкие мышцы; блокирует также н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (значительно слабее). См. также "Атропин".

**Основные эффекты**

- Холиноблокирующее действие в большей степени проявляется на фоне повышенного тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы или действия М-холиномиметиков. В меньшей степени, чем атропин, вызывает тахикардию, особенно при применении в больших дозах.
- В сравнении с атропином оказывает меньшее влияние на периферические М-холинорецепторы (например, по спазмолитическому действию на гладкомышечные органы пищеварительной системы в 5—10 раз уступает атропину). Слабее атропина угнетает секрецию желез внутренней секреции; вызывает выраженное снижение тонуса гладких мышц, амплитуды и частоты перистальтических сокращений желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишок, умеренное

понижение тонуса желчного пузыря (у лиц с гиперкинезией желчевыводящих путей); при гипокинезии — тонус желчного пузыря нормализуется.

- Уменьшая влияние блуждающего нерва, улучшает проводимость сердца, повышает возбудимость миокарда, увеличивает СВ. Вызывает расширение мелких сосудов кожи. В высоких дозах угнетает сосудодвигательный центр и блокирует симпатические ганглии, вследствие чего расширяются сосуды и снижается АД (главным образом при в/в введении). Вызывает расслабление гладкой мускулатуры матки, мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, вызванную повышением тонуса блуждающего нерва или холиномиметиками, увеличивает объем дыхания, угнетает секрецию бронхиальных желез. При закапывании в конъюнктивальный мешок глаза и парентеральном введении вызывает расширение зрачка вследствие расслабления круговой мышцы радужной оболочки. Одновременно повышается ВГД и наступает паралич аккомодации (расслабление ресничной мышцы). В сравнении с атропином влияние на аккомодацию выражено меньше и короче. Иногда возбуждает ЦНС, в высокой степени — спинной мозг; в высоких дозах возможны судороги, угнетение ЦНС, в т.ч. сосудодвигательного и дыхательного центров.

### Фармакокинетика

Быстро и достаточно полно **абсорбируется** в ЖКТ. Легко проходит через гистогематические барьеры, клеточные и синептические мембраны. При введении больших доз накапливается в мозге в значимых концентрациях. **Эксcretируется** почками и пищеварительной системой. При правильном назначении (дозы,

интервалы между приемами) не кумулирует.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Пилороспазм, холецистит, холелитиаз, кишечная колика, желчная колика.

### Другие показания:

- почечная колика;
- бронхиальная астма (для предупреждения бронхо- и ларингоспазма), бронхорея;
- альгодисменорея;
- спазм церебральных артерий;
- ангиотрофоневроз;
- АГ, стенокардия (в составе комбинированной терапии);
- расширение зрачка с диагностической целью (в т.ч. исследование глазного дна, определение истинной рефракции глаза); острые воспалительные заболевания глаз (в т.ч. ирит, иридоциклит, кератит), травмы глаза.

### Способ применения и дозы

#### Внутрь, п/к, ректально.

При спазмах гладких мышц (купирование болевого синдрома) — п/к 1—2 мл 0,2% раствора.

Для курсового лечения — внутрь, дозы по 0,003—0,005 г (детям — 0,0002—0,003 г в зависимости от возраста) 2—3 раза в день в течение 15—20 дней. Высшие дозы: разовая — 0,01 г, суточная — 0,03 г.

Ректально в микроклизмах — по 20 капель 0,5—1% раствора 2—3 р/сут. Курс лечения — 10—15—20 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Закрытоугольная глаукома.
- Почечная и/или печеночная недостаточность.
- Паралитический илеус, атония кишечника.

- Язвенный колит, токсический мегаколон.
- Миастения.
- Выраженный атеросклероз.
- Тяжелая ХСН.
- ДГПЖ.
- Кахексия.

### **Предостережения, контроль за терапией**

Необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания.

**Препарат следует назначать с осторожностью:**

- при заболеваниях ССС, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательно (мерцательная аритмия, тахикардия, ХСН, ИБС, митральный стеноз, АГ, острое кровотечение);
- при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии);
- при повышенной температуре тела (возможно ее повышение вследствие подавления активности потовых желез);
- при рефлюкс-эзофагите, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального рефлюкса через сфинктер с нарушенной функцией);
- при ахалазии пищевода и стенозе привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке содержимого желудка);
- при гипотонии кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости);
- при открытоугольной глаукоме (мид-

риатический эффект может вызвать некоторое повышение ВГД);

- при сухости во рту (может вызвать дальнейшее усиление ксеростомии);
- при хронических заболеваниях легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах);
- при токсикозе беременных (возможно усиление АГ);
- при повреждениях мозга у детей (возможно усиление эффектов со стороны ЦНС), болезни Дауна (возможно необычное расширение зрачков и повышение ЧСС), детском церебральном параличе у детей (реакция на антихолинэргические средства может быть наиболее выражена).

### **Побочные эффекты**

#### **Со стороны ЖКТ:**

- сухость во рту;
- атония кишечника.

#### **Со стороны ЦНС:**

- головокружение;
- головная боль;
- возбуждение;
- судороги.

#### **Со стороны органов чувств:**

- расширение зрачков;
- нарушение аккомодации.

#### **Со стороны ССС:**

- сердцебиение;
- снижение АД.

#### **Другие эффекты:**

- одышка;
- затруднение мочеиспускания;
- ателектаз легкого.

### **Передозировка**

Симптомы: паралитическая кишечная непроходимость, острая задержка мочеиспускания, паралич аккомодации, повышение ВГД; сухость слизистой обо-

лочки полости рта, носа, горла, затруднение глотания, речи, мидриаз (до полного исчезновения радужки), тремор, судороги, гипертермия, возбуждение, угнетение ЦНС, в.ч. дыхательного и сосудодвигательного центров.

**Лечение:** промывание желудка; парентеральное введение холиномиметиков и антихолинэстеразных средств. При гипертермии — влажные обтирания, жаропонижающие средства; при возбуждении — в/в введение тиопентала натрия или ректально хлоралгидрата; при мидриазе — местно, в виде глазных капель фосфакол, физостигмин, пилокарпин. В случае развития приступа глаукомы немедленно в конъюнктивальный мешок закапывают 1% раствор пилокарпина через каждый час по 2 капли и п/к по 1 мл 0,05% раствора прозерина 3—4 р/сут.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы	Улучшение их всасывания
Адреномиметики	Усиление мидриаза
Ингибиторы МАО	Усиление антихолинергического действия
Нитраты	Более выраженное повышение ВГД
Трициклические антидепрессанты	Усиление антихолинергического действия
Нитраты	Более выраженное повышение ВГД
Амизил, димедрол	Усиление антихолинергического действия
Верапамил	Устранение брадикардии
Дигоксин	Улучшение всасывания дигоксина
Дизопирамид	Усиление антихолинергического действия
Изониазид	Усиление антихолинергического действия
Мидантан	Усиление антихолинергического действия
Морфин	Устранение брадикардии, тошноты и рвоты

Группы и ЛС	Результат
Новокаинамид	Усиление антихолинергического действия
Прозерин	Ослабление эффектов
Рибофлавин	Улучшение всасывания рибофлавина
Фенобарбитал	Увеличение продолжительности снотворного эффекта
Хинидин	Усиление антихолинергического действия
Этаминал натрия	Увеличение продолжительности снотворного эффекта

## Синонимы

Платифиллина гидротартрат (Россия), Платифиллина гидротартрат 0,2% Лечива-Гео (Грузия), Платифиллина гидротартрата раствор для инъекций 0,2% (Россия), Платифиллина гидротартрата раствор для инъекций 0,2% (Украина), Платифиллина гидротартрата таблетки 0,005 г (Россия), Платифиллина гидротартрат-Дарница (Украина), Платифиллин-Ферейн (Россия)

## Преднизолон (Prednisolonum)

Глюкокортикоиды

## Формы выпуска

Табл. 1 мг; 5 мг; 10 мг

Р-р д/ин. 25 мг; 30 мг; 40 мг

Сусп. д/ин. 25 мг

Пор. лиоф. д/ин. 25 мг

Мазь 0,5%

Капли глазн. 0,5%

## Принадлежность

к фармакологической группе

Глюкокортикоиды средней продолжительности действия.



## Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и пост-транскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидзависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF- $\kappa$ B, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназы и др. Важный молекулярный механизм действия глюкокортикоидов связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF- $\kappa$ B — I $\kappa$ B $\alpha$ . В зависимости от дозы, эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях.

## Фармакокинетика

После перорального приема хорошо абсорбируется из ЖКТ.  $C_{\max}$  при пероральном приеме — 1—1,5 ч. В плазме боль-

шая часть (90%) преднизолона связывается с транскортином (кортизолсвязывающим глобулином) и альбумином.

**Метаболизируется** в печени, почках, тонкой кишке, бронхах. Окисленные формы глюкуронизируются или сульфатируются.  $T_{1/2}$  — 2—4 ч. **Выводится** почками — 20% в неизмененном виде.

При в/в введении  $C_{\max}$  достигается через 0,5 ч.  $T_{1/2}$  — 2—3 ч.

## Показания

### Для системного применения

- Острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка; узелковый периартериит, бронхиальная астма, астматический статус, аллергические заболевания (гиперчувствительность, в т.ч. к ЛС и химическим веществам, сывороточная болезнь, крапивница, аллергический ринит, отек Квинке); болезнь Аддисона, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), острая надпочечниковая недостаточность, адреногенитальный синдром; гепатит, гипогликемия, липоидный нефроз, агранулоцитоз, различные формы лейкоза, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, пузырчатка, экзема, атопический дерматит (распространенный нейродермит), токсидермия, зуд, эксфолиативный дерматит, псориаз; малая хоррея, нефроз; тесты для определения функции надпочечников, гипертрихоз, синдром Шофард—Стила, отек головного мозга (после предварительного парентерального применения); дифференциальная диагностика синдрома и болезни Иценко—Кушинга.
- **Парентеральное введение** — ожоговый, травматический, операционный или возникающий вследствие отравления шок, шок при инфаркте миокарда; аллергические реакции (тяжелые формы), анафилактический шок,

трансфузионный шок, астматический статус, интоксикация на фоне инфекционных заболеваний (при длительном лечении преднизолон комбинируют с соответствующим антибиотиком); острая надпочечниковая недостаточность, печеночная кома; в педиатрии — все виды анафилаксии, аллергии, ларинготрахеобронхит, ларингит, бронхиальная астма (тяжелая форма), шок.

- **Внутрисуставное введение** — воспалительные заболевания суставов, посттравматический артрит, остеоартроз крупных суставов.

#### Для местного применения

- Мазь — тендовагинит, бурсит, плечелопаточный периартрит, крапивница, атопический дерматит (распространенный нейродермит), простой хронический лишай (ограниченный нейродермит), экзема, себорейный дерматит, дискоидная красная волчанка, простые и аллергические дерматиты, токсидермия, эритродермия, псориаз, алопеция; эпикондилит, келоидные рубцы, ишалгия, контрактура Дюпюитрена.
- Глазная суспензия — неинфекционные воспалительные заболевания переднего сегмента глаза: ирит, иридоциклит, увеит, эписклерит, склерит, конъюнктивит, паренхиматозный и дискоидный кератит без повреждения эпителия роговицы, аллергический конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, воспалительные процессы после травм глаза и оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия.

#### Способ применения и дозы

**В/в** по 30—45 мг 1 р/сут.

**В/м** по 30—45 мг 1 р/сут.

**Внутрисуставно** по 5—50 мг 1 р/сут.

**Внутрь** по 5—10 мг 2—5 р/сут.

**Наружно** мазь 1—3 р/сут.

**Субконъюнктивально** по 1—2 капли 3 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 15 мг.

**Максимальная суточная доза:** 100 мг.

**Средняя суточная доза у детей:** 0,3—2 мг/кг.

#### Противопоказания

##### Для внутрисуставного введения

- Инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей, предшествующая артропластика, внутрисуставной перелом, патологически подвижный сустав, нарушение свертывания крови (риск развития вне- и внутрисуставных кровоизлияний).

##### Для системного применения

- Гиперчувствительность.
- Генерализованный микоз, герпетические заболевания.
- Инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей.
- Ожирение (III—IV ст.).
- Дивертикулит, недавно созданный анастомоз кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Системный остеопороз.
- Миастения.
- Артериальная гипертензия.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Психические заболевания.
- Глаукома.
- Гипоальбуминемия.
- Болезнь Иценко—Кушинга.
- Туберкулез (активная форма).

##### Для местного применения

- Гиперчувствительность.
- Туберкулез, сифилис.
- Бактериальные, вирусные, грибковые поражения кожи.

- Опухоли кожи.
- Беременность.
- Обыкновенные и розовые угри (возможно обострение заболевания).
- При применении **глазной суспензии** — вирусные и грибковые заболевания глаз, острый гнойный конъюнктивит, гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век, гнойная язва роговицы, вирусный конъюнктивит, трахома, глаукома, повреждение целостности эпителия роговицы; туберкулез глаз; состояние после удаления инородного тела роговицы.

### **Предостережения, контроль за терапией**

Перед началом лечения пациент должен быть обследован на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и двенадцатиперстной кишки; системы мочевого выделения, органов зрения.

#### **Во время лечения следует:**

- контролировать общий анализ крови, содержание глюкозы в крови и моче, содержание электролитов в плазме;
- при интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе проводить антибиотикотерапию;
- исключить проведение иммунизации;
- детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
- с целью уменьшения побочных эффектов использовать анаболические стероиды и увеличить поступление  $K^+$  с пищей;
- при болезни Аддисона исключить одновременное назначение барбитуратов — риск развития острой надпочеч-

никовой недостаточности (аддисонический криз);

- при местном применении курс лечения не должен превышать 14 дней;
- при использовании глазных форм контролировать внутриглазное давление и состояние роговицы.

При внезапной отмене, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возможен “синдром отмены” — анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные скелетно-мышечные боли, общая слабость.

После отмены, в течение нескольких месяцев необходимо учитывать, что сохраняется относительная недостаточность коры надпочечников: если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС, при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами.

Применение при беременности в I триместре и при кормлении грудью: назначают с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод и ребенка. При длительной терапии в период беременности возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности — опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода (возможно проведение заместительной терапии у новорожденного).

При экстремальных состояниях перечисленные выше абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные.

### **Побочные эффекты**

#### **Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- стероидные язвы в ЖКТ;
- кровотечение из язв;
- перфорация стенки кишечника;
- панкреатит;
- гепатомегалия.

**Со стороны ЦНС:**

- эпилепсия;
- судороги;
- черепно-мозговая гипертензия;
- повышенная утомляемость;
- нарушения настроения;
- психозы;
- головокружение;
- головная боль.

**Со стороны ССС:**

- брадикардия;
- повышение АД;
- аритмии;
- остановка сердца;
- усугубление явлений сердечной недостаточности;
- миокардиодистрофия;
- стероидный васкулит;
- гиперкоагуляция;
- тромбоэмболия.

**Со стороны эндокринной системы:**

- дисменорея;
- синдром Иценко—Кушинга;
- замедление роста детей;
- атрофия коры надпочечников;
- гиперлипотеинемия;
- гипергликемия;
- стероидный диабет;
- гирсутизм;
- надпочечниковая недостаточность, особенно во время стресса (при травме, хирургической операции, сопутствующих заболеваниях).

**Со стороны обмена веществ:**

- нарушение азотного обмена;
- катаболическое действие;
- булимия;
- увеличение массы тела;
- задержка жидкости, натрия;
- гипокалиемия.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:**

- мышечная слабость;
- стероидная миопатия;
- снижение мышечной массы;
- остеопорозные переломы;

- асептический некроз головки бедренной кости.

**Со стороны кожных покровов:**

- замедление заживления ран;
- истончение кожи;
- потливость;
- гиперемия кожи лица;
- петехии;
- экхимоз;
- стрии;
- аллергический дерматит;
- угревая сыпь.

**Со стороны органов чувств:**

- развитие субкапсулярной катаракты;
- повышение внутриглазного давления с возможным поражением зрительного нерва;
- развитие вторичных вирусных и грибковых заболеваний глаз;
- стероидный экзофтальм.

**Другие эффекты:**

- иммунодепрессия, более частое возникновение инфекций и утяжеление тяжести их течения.

**При применении мазей и/или крема:**

- стероидные угри;
- пурпура;
- телеангиэктазии;
- жжение;
- зуд;
- раздражение;
- сухость кожи.

При длительном применении и/или при нанесении на большие поверхности возможны системные побочные эффекты.

**При длительном местном применении глазной суспензии:**

- повышение внутриглазного давления;
- глаукома;
- повреждение зрительного нерва;
- субкапсулярная катаракта;
- нарушение остроты и сужение поля зрения (затуманивание или потеря зрения, боль в глазах, тошнота, головокружение);

- при истончении роговицы — опасность перфорации;
- распространение вирусных или грибковых заболеваний глаз (редко).

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Андрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Антикоагулянты (производные кумарина)	Снижение эффективности антикоагулянтов
Антипсихотические ЛС	Повышение риска развития катаракты
Барбитураты	Ослабление действия преднизолона
Гипотензивные ЛС	Снижение эффективности гипотензивных ЛС
Гормональные контрацептивы	Усиление действия преднизолона
Диуретики	Ухудшение переносимости диуретиков
М-холиноблокирующие ЛС	Повышение риска развития глаукомы
Нитраты	Повышение риска развития глаукомы
НПВС	Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ
Пероральные гипогликемические ЛС	Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС
Пероральные контрацептивы	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Салицилаты	Снижение содержания салицилатов в крови
Сердечные гликозиды	Ухудшение переносимости из-за дефицита калия сердечных гликозидов
Стероидные анаболики	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Эстрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Азатиоприн	Повышение риска развития катаракты
Букарбан	Повышение риска развития катаракты

Группы и ЛС	Результат
Инсулин	Снижение эффективности инсулина
Пазиквантел	Уменьшение концентрации в крови пазиквантела
Рифампицин	Ослабление действия преднизолона
Фенитоин	Ослабление действия преднизолона

### Синонимы

Медопред, Преднизол, Преднизолон, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций 0,025 г, Преднизолон-АКОС, Преднизолон-Дарница, Преднизолон Никомед, Преднизолоновая мазь 0,5%, Преднизолон 5 мг Йенафарм



**Проктозан  
(Proctosan)**  
Stada Arzneimittel AG  
(Германия)

ЛС для местного лечения заболеваний аноректальной области

### Формы выпуска, состав и упаковка

Мазь	1 г
буфксамак	50 мг
висмута субгаллат	50 мг
титана диоксид	50 мг
лидокаина гидрохлорида моногидрат	5 мг

*Прочие ингредиенты: воск шерстяной, парафин жидкий легкий, поликос (20% полиэтилена + 80% парафина жидкого легкого), изопропила пальмитат, сорбитана сесквиолеат, сорбитол, вода очищенная.*

*20 г — тубы (1) в комплекте с аппликатором — пачки картонные.*

Суппозитории ректальные	1 супп.
буфксамак	250 мг
висмута субгаллат	100 мг

титана диоксид	100 мг
лидокаина гидрохлорида моногидрат	10 мг

*Прочие ингредиенты: твердый жир.  
10 шт. — упаковки ячейковые кон-  
турные (1) — пачки картонные.*

### Механизм действия и основные эффекты

Буфексамак — производное арилуксусной кислоты. Оказывает противовоспалительное действие, обусловленное ингибированием синтеза простагландинов. Висмута субгаллат и титана диоксид оказывают вяжущее и подсушивающее действие, способствуют заживлению ран.

Лидокаин — местный анестетик амидного типа. Механизм действия связан с блокадой образования и проведения нервного импульса, что обусловлено мембраностабилизирующей активностью и уменьшением проницаемости мембраны нейронов для ионов натрия.

### Фармакокинетика

Данные о фармакокинетике препарата Проктозан не предоставлены.

### Показания

- Геморрой 1-й и 2-й степени.
- Трещины заднего прохода.
- Острая и хроническая анальная экзема.
- Воспалительные процессы в области прямой кишки (в т.ч. проктит).

### Способ применения и дозы

**При наружном применении** мазь наносится на пораженный участок заднего прохода 2 р/сут. Перед применением кожу следует вымыть теплой водой и мягкой салфеткой (без мыла).

**При ректальном применении** мазь при помощи прилагаемого аппликатора вводится в прямую кишку 1—2 р/сут, по возможности после опорожнения кишечника.

Ректальные суппозитории применяют по 1 суппозиторию 1—2 р/сут, по возможности после опорожнения кишечника.

Рекомендуется продолжение применения препарата после стихания острых явлений в течение 8—10 дней.

### Противопоказания

- Специфические воспалительные процессы (в т.ч. сифилис, туберкулез).
- Детский возраст.
- Беременность.
- Лактация.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Беременность и лактация:** данные о безопасности применения препарата Проктозан при беременности и в период лактации не предоставлены.

### Предостережения, контроль за терапией

Не рекомендуется длительное применение Проктозана. При необходимости продолжительного лечения следует использовать препараты, не содержащие местного анестетика.

При одновременном применении Проктозана и презервативов возможно уменьшение прочности презервативов, что снижает их надежность. Следует предупредить пациента о том, что при отсутствии эффекта или появлении каких-либо побочных реакций необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

### Побочные эффекты

Аллергические реакции: возможны жжение, зуд, покраснение кожи перианальной зоны, отек, образование чешуек, пузырьков.

### Передозировка

Данные о передозировке препарата Проктозан не предоставлены.

### **Взаимодействие**

Данные о лекарственном взаимодействии препарата Проктозан не предоставлены.

**Условия и сроки хранения:** препарат следует хранить при температуре не выше +25°C. Срок годности — 3 года.

**Условия отпуска из аптек:** препарат отпускается по рецепту.

**Регистрационное удостоверение (мазь: туба 20 г):** П № 014392/01-2003 08.04.03

**Регистрационное удостоверение (суппозитории рект.: 10 шт.):**

**П № 014392/02-2003 08.04.03**

## Р

## Рабепразол (Rabeprazole)

Ингибиторы протонной помпы

### Формы выпуска

Табл., п.о., 10 мг; 20 мг

### Механизм действия

Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижая содержание базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя. Обладает высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка, концентрируется и метаболизируется в них до активных сульфонамидных производных, которые инактивируют сульфонгидрильные группы  $H^+-K^+-ATP$ -азы. Оказывает цитопротекторное действие и увеличивает секрецию бикарбонатов. Антисекреторный эффект после перорального приема 20 мг наступает в течение 1 ч и достигает максимума через 2—4 ч; угнетение базальной и стимулированной пищей секреции кислоты через 23 ч после приема первой дозы составляет 62 и 82%, соответственно, продолжительность действия — 48 ч. После окончания приема секреторная активность нормализуется в течение 2—3 дней. В первые 2—8 нед терапии концентрация гастрина в сыворотке увеличивается и возвращается к исходным уровням в течение 1—2 нед после отмены. Не влияет на функцию ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

### Фармакокинетика

Хорошо абсорбируется из ЖКТ.  $C_{max}$  составляет 3,5 ч.  $C_{max}$  и AUC носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. **Метаболизируется** в печени с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP2C9 и CYP3A). Биодоступность составляет 52%, не увеличивается при многократном приеме.  $T_{1/2}$  — 0,7—1,5 ч, клиренс —  $283 \pm 98$  мл/мин. У пациентов с печеночной недостаточностью AUC увеличивается в 2 раза,  $T_{1/2}$  — в 2—3 раза. У пожилых пациентов AUC увеличивается в 2 раза,  $C_{max}$  — на 60%. **Связывается** с белками плазмы — 97%. **Выводится почками** — 90% в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6); через кишечник — 10%.

### Показания

- НПВС-гастропатия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Рефлюкс-эзофагит.
- Синдром Золлингера—Эллисона.
- Стрессовые язвы ЖКТ.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** по 10—20 мг 1 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 20 мг.

**Максимальная суточная доза:** 20 мг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.



## Предостережения, контроль за терапией

До и после лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования (возможна маскировка симптоматики и отсрочка правильной диагностики заболевания).

Во время лечения необходимо учитывать, что рабепразол не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, метаболизм углеводов, на концентрацию в крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

### С осторожностью назначают:

- при тяжелой почечной недостаточности;
- детям.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- диарея;
- запор;
- абдоминальные боли;
- метеоризм;
- повышение активности печеночных трансаминаз;

### редко:

- анорексия;
- увеличение массы тела;
- депрессия;
- стоматит.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- сонливость;
- слабость.

### Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

### Со стороны системы кроветворения:

- тромбоцитопения;
- лейкопения.

## Со стороны органов чувств:

### редко:

- нарушение зрения или вкусовых ощущений.

### Другие эффекты:

- фарингит;
- ринит;
- астения;
- боль в спине;
- гриппоподобный синдром;
- миалгия;
- сухость во рту;
- судороги икроножных мышц;
- артралгия;
- лихорадка;

### редко:

- повышенная потливость.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Замедление элиминации непрямых антикоагулянтов
Диазепам	Замедление элиминации диазепама
Дигоксин	Снижает концентрацию дигоксина в плазме на 22%
Кетоконазол	Снижение концентрации кетоконазола в плазме на 33%
Фенитоин	Замедление элиминации фенитоина

## Синонимы

Парие (Бельгия), Парие (Бельгия/Швейцария)

## Ранитидин (Ranitidine)

Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

## Формы выпуска

Табл., 150 мг; 300 мг

Табл., п.о., 75 мг; 150 мг; 300 мг; 400 мг

Табл. шип. 150 мг; 300 мг

Филмтабл. 150 мг; 300 мг

*P-р д/ин. 25 мг/мл; 50 мг/2 мл; 50 мг/5 мл; 2,5%*

## Механизм действия и основные эффекты

Механизм действия заключается в конкурентном обратимом ингибировании действия гистамина на  $H_2$ -рецепторы мембран париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Подавляет дневную и ночную секрецию соляной кислоты, а также базальную и стимулированную, уменьшает объем желудочного сока, вызванного раздражением барорецепторов (растяжение желудка), пищевой нагрузкой, действием гормонов и биогенных стимуляторов (гастрин, гистамин, ацетилхолин, пентагастрин, кофеин). Уменьшает количество соляной кислоты в желудочном соке, практически не подавляя печеночные ферменты, связанные с цитохромом P450, не влияет на концентрацию гастрин в плазме, продукцию слизи. Снижает активность пепсина.

Не влияет на концентрацию  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови. После перорального приема терапевтических доз не влияет на уровень пролактина (возможно проходящее незначительное повышение уровня пролактина в сыворотке крови после в/в введения ранитидина в дозе 100 мг и более).

Не оказывает влияния на выделение гормонов гипофиза: гонадотропина, ТТГ и СТГ. Не влияет на уровень кортизола, альдостерона, андрогенов или эстрогенов, на подвижность сперматозоидов, количество и состав спермы, а также не оказывает антиандрогенного действия.

Может ослаблять высвобождение вазопрессина.

Усиливает защитные механизмы слизистой оболочки желудка и способствует заживлению, связанных с воздействием кислоты ее повреждений (в т.ч. прекра-

щению желудочно-кишечных кровотечений и рубцеванию стрессовых язв), путем увеличения образования желудочной слизи, содержания в ней гликопротеинов, стимуляции секреции гидрокарбоната слизистой оболочкой желудка, эндогенного синтеза в ней простагландина и скорости регенерации.

Однократная доза (150 мг) подавляет секрецию желудочного сока в течение 8—12 ч. Ингибирует микросомальные ферменты (слабее циметидина).

## Фармакокинетика

Быстро **абсорбируется** из ЖКТ (прием пищи не влияет на степень абсорбции). Биодоступность составляет 50%.  $C_{max}$  — 36—94 нг/мл (при приеме внутрь 150 мг ранитидина) и 300—500 нг/мл (после в/м введения), соответственно — 2—3 ч и 15—30 мин. **Связывается** с белками плазмы — 15%. **Плохо проникает** через ГЭБ; **проникает** через плацентарный барьер и в грудное молоко (концентрация в грудном молоке у женщины в период лактации выше, чем в плазме).

Незначительно метаболизируется в печени с образованием десметилранитидина и S-окиси ранитидина. Обладает эффектом "первого прохождения" через печень. Скорость и степень элиминации мало зависят от состояния печени.  $T_{1/2}$  после приема внутрь при нормальном КК — 2,5 ч, при КК 20—30 мл/мин — 8—9 ч; после в/в введения — 1,9 ч.

**Выводится** почками при в/в введении — 93%, при приеме внутрь — 60—70% (преимущественно в неизменном виде 70% — после в/в введения и 35% — после приема внутрь) и через кишечник.

## Показания

- НПВС-гастропатия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Изжога, связанная с гиперхлоргидрией.

- Гиперсекреция желудочного сока.
- Симптоматические язвы.
- Стрессовые язвы ЖКТ.
- Эрозивный эзофагит.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Синдром Золлингера—Эллисона.
- Системный мастоцитоз.
- Полиэндокринный аденоматоз.
- Диспепсия, характеризующаяся эпигастральными или загрудинными болями, связанными с приемом пищи или нарушающими сон, но не обусловленными вышеперечисленными состояниями, кровотечения из верхних отделов ЖКТ (лечение и профилактика).
- Профилактика рецидивов желудочных кровотечений в послеоперационном периоде; аспирации желудочного сока у пациентов, которым проводятся операции под общим наркозом (синдром Мендельсона), аспирационного пневмонита.

### Способ применения и дозы

**В/в** по 50 мг 3—4 р/сут.

**В/м** по 50 мг 3—4 р/сут.

**Внутрь** по 150 мг 2—4 р/сут.

**Максимальная суточная доза:** 6 г.

**Средняя суточная доза у детей:** 2—8 мг/кг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

Перед началом лечения необходимо исключить наличие карциномы желудка, т.к. лечение ранитидином может маскировать ее симптомы.

Быстрорастворимые таблетки содержат натрий (необходимо учитывать

при назначении пациентам, которым показано его ограничение) и аспартам (важно учитывать при назначении пациентам с сопутствующей фенилкетонурией).

### Во время лечения следует:

- у ослабленных пациентов в условиях стресса при длительном лечении учитывать возможность бактериального поражения желудка с последующим распространением инфекции;
  - учитывать, что блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов могут противодействовать влиянию пентагастрина и гистамина на кислотообразующую функцию желудка, поэтому в течение 24 ч, предшествующих тесту, применять блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов не рекомендуется;
  - учитывать, что ранитидин может вызывать острые приступы порфирии, повышает активность глутаматтранспептидазы, может быть причиной ложноположительной реакции на проведение пробы на определение белка в моче и ложноотрицательного результата при проведении диагностических кожных проб для выявления аллергической кожной реакции немедленного типа (подавляют кожную реакцию на гистамин);
  - воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций;
  - избегать употребления продуктов питания, напитков и ЛС, вызывающих раздражение слизистой оболочки желудка.
- С осторожностью назначают:**
- при почечной и/или печеночной недостаточности;
  - при циррозе печени с энцефалопатией (в анамнезе);

- при острой порфирии (в т.ч. в анамнезе);
- при злокачественных новообразованиях желудка;
- детям до 12 лет (безопасность и эффективность ранитидина не установлены).

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- сухость во рту;
- запор;
- рвота;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- повышение активности печеночных трансаминаз;

#### редко:

- гепатоцеллюлярный; холестатический или смешанный гепатит;
- острый панкреатит.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- повышенная утомляемость;
- сонливость;

#### редко:

- спутанность сознания;
- шум в ушах;
- раздражительность;
- галлюцинации (в основном у пожилых или тяжелобольных);
- непроизвольные движения.

### Аллергические реакции:

- крапивница;
- кожная сыпь;
- ангионевротический отек;
- анафилактический шок;
- бронхоспазм;
- мультиформная эритема.

### Со стороны ССС:

- снижение АД;
- брадикардия;
- аритмия;
- АВ-блокада;
- асистолия (при парентеральном введении).

### Со стороны системы кроветворения:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- панцитопения;
- гипо- и аплазия костного мозга;
- иммунная гемолитическая анемия.

### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгия;
- миалгия.

### Со стороны эндокринного аппарата:

- гиперпролактинемия;
- гинекомастия;
- аменорея;
- снижение либидо;
- импотенция.

### Со стороны органов чувств:

- нечеткость зрительного восприятия;
- парез аккомодации.

### Другие эффекты:

- алоpecia;
- гиперкреатининемия.

## Передозировка

**Симптомы:** судороги, брадикардия, желудочковые аритмии.

**Лечение** симптоматическое. При развитии судорог — диазепам в/в, при брадикардии или желудочковых аритмиях — атропин, лидокаин. Гемодиализ — эффективен.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление абсорбции ранитидина (при одновременном применении перерыв между приемом антацидов и ранитидина должен быть не менее 1—2 ч)
Антагонисты кальция	Угнетение метаболизма в печени антагонистов кальция
Антикоагулянты непрямого действия	Угнетение метаболизма не прямых антикоагулянтов в печени

Группы и ЛС	Результат
Миелодепрессирующие ЛС	Увеличение риска развития нейтропении
Аминофеназон	Угнетение метаболизма аминофеназона в печени
Аминофиллин	Угнетение метаболизма аминофиллина в печени
Буформин	Угнетение метаболизма буформина в печени
Гексобарбитал	Угнетение метаболизма гексобарбитала в печени
Глипизид	Угнетение метаболизма глипизиды в печени
Диазепам	Угнетение метаболизма диазепама в печени
Итраконазол	Уменьшение всасывания итраконазола
Кетоконазол	Уменьшение всасывания кетоконазола
Лидокаин	Угнетение метаболизма лидокаина в печени
Метопролол	Увеличение АУС и концентрации в сыворотке крови соответственно на 80% и 50%, при этом $T_{1/2}$ повышается с 4,4 до 6,5 ч
Метронидазол	Угнетение метаболизма метронидазола в печени
Раствор декстрозы 4%, декстрозы 5%	Фармацевтически совместим
Раствор натрия бикарбоната 4,2%	Фармацевтически совместим
Раствор натрия хлорида 0,9%	Фармацевтически совместим
Пропранолол	Угнетение метаболизма пропранолола в печени
Сукральфат	Замедление абсорбции ранитидина (при одновременном применении перерыв между приемом антацидов и ранитидина должен быть не менее 1—2 ч)
Теofilлин	Угнетение метаболизма теofilлина в печени
Феназон	Угнетение метаболизма феназона в печени
Фенитоин	Угнетение метаболизма фенитоина в печени
Курение	Снижение эффективности ранитидина

## Синонимы

Апо-Ранитидин (Канада), Ацидекс (Индия), Ацилок (Индия), Веро-Ранитидин (Россия), Ген-Ранитидин (Канада), Гертокалм (Греция), Ги-кар (Израиль), Гистак (Индия), Дуоран (Индия), Зантак

(Великобритания), Зантак (Франция), Зантин (Россия), Зоран (Индия), Неосептин Р (Бангладеш), Ново-Ранидин (Канада), Пепторан (Хорватия), Раниберл 150 (Германия), Раниберл 150 (Германия/Италия), Ранигаст (Польша), Ранисан (Чешская Республика), Ранисан (Югославия), Ранисон (Бангладеш), Ранитаб (Турция), Ранитал (Словения), Ранитард (Индия), Ранитидин-Акри (Россия), Ранитидин-БМС (Дания), Ранитидин Врамед (Болгария), Ранитидин-Ратифарм (Германия), Ранитидин СЕДИ-КО (Египет), Ранитин (Индия), Рантак (ОАЭ), Рантак (Индия), Ринтид (Индия), Рэнкс (Индия), Улкодин (Македония), Улкосан (Чешская Республика), Улькурран (Турция), Ульсерекс (Индия), Язитин (Индия)

## Ранитидин висмут цитрат (*Ranitidine bismuth citrate*)

Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов

## Формы выпуска

Табл., п.о., 400 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Противоязвенное комплексное средство; содержит ранитидин (основание), трехвалентный висмут и цитрат (в соотношении 81:64:55). Белый или не совсем белый аморфный порошок, легко растворим в воде.

## Механизм действия

Действие обусловлено двумя активными компонентами комплекса, высвобождающимися в желудке.

Ранитидин — блокатор гистаминовых  $H_2$ -рецепторов; блокируя эти рецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка, он подавляет базальную и стимулированную, дневную и ночную секрецию желудочного сока, уменьшая как его объем секреции, так и содержание в нем соляной кислоты и пепсина.

Висмут цитрат оказывает бактерицидное действие на *Helicobacter pylori* и защитное влияние на слизистую оболочку желудка.

### Основные эффекты

- Оказывает вяжущее, анальгетическое, антацидное и противовоспалительное действие.

### Фармакокинетика

В желудке **диссоциирует** на отдельные компоненты. Скорость и степень всасывания ранитидина пропорциональны дозе (до 1600 мг),  $C_{\max}$  достигается через 0,5—5 ч,  $C_{\max}$  — 455 нг/мл. **Связывается** с белками плазмы на 15%. Объем распределения — 1,7 л/кг.

**Абсорбция** висмута цитрата вариабельна: при приеме за 30 мин до еды скорость всасывания снижается на 50%, степень — на 25%; при повышении pH желудочного содержимого выше 6 увеличивается.  $C_{\max}$  — 3,3 нг/мл,  $C_{\max}$  достигается через 15—60 мин (не меняется в интервале доз 400—800 мг) и непропорционально увеличивается при дозах выше 800 мг. **Связывается** с белками плазмы на 98%. Практически не кумулирует (даже при назначении по 800 мг 2 р/сут в течение 28 сут  $C_{\max}$  не превышает 20 нг/мл).

В печени ранитидин деметилируется (1% дозы) и окисляется до N-оксида (4%) и S-оксида (1%).  $T_{1/2}$  — 2,8—3,1 ч, общий и почечный клиренс — 760 и 530 мл/мин соответственно. Выводится с мочой пу-

тем тубулярной секреции (30% дозы). Ранитидин плохо проникает через ГЭБ, проникает через плаценту и в грудное молоко.

$T_{1/2}$  висмута — 11—28 сут. С мочой выводится менее 1% дозы, с калом — 28% за 6 дней.

Элиминация обоих компонентов определяется функцией почек и не зависит от состояния печени.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в т.ч. ассоциированная с *Helicobacter pylori* (в комбинации с амоксициллином или кларитромицином).

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, независимо от приема пищи, 2 р/сут (утром и вечером).

При лечении и профилактике доброкачественной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* и облегчения сопутствующих симптомов диспепсии используют схемы комбинированной терапии.

Для стимулирования процессов регенерации при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — по 800 мг/сут (за 2 приема) в течение 28 дней. Для лечения пептической язвы двенадцатиперстной кишки — по 800 мг/сут (за 2 приема) в течение 4 нед (можно продлить до 8 нед в случае необходимости); при язве желудка — 8 нед.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острая порфирия.
- Выраженная ХПН (КК менее 25 мл/мин).
- Детский возраст (до 14 лет).
- Беременность.
- Период лактации.

## Предостережения, контроль за терапией

- Перед началом терапии исключают возможность малигнизации язвы желудка, т.к. ранитидин висмут цитрат может маскировать симптомы карциномы желудка.
- Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек при КК не менее 50 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пожилых пациентов при КК более 25 мл/мин дозу не изменяют. Изменения дозы при печеночной недостаточности не требуется, т.к. ранитидин и висмут выводятся главным образом через почки.
- Блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов следует принимать через 2 ч после приема итраконазола или кетоконазола во избежание значительного уменьшения их всасывания. Блокаторы  $H_2$ -рецепторов могут противодействовать влиянию пентагастрина и гистамина на кислотообразующую функцию желудка, поэтому в течение 24 ч, предшествующих тесту, применять блокаторы  $H_2$ -рецепторов не рекомендуется. Блокаторы  $H_2$ -рецепторов могут подавлять кожную реакцию на гистамин, приводя таким образом к ложноотрицательным результатам (перед проведением диагностических кожных проб для выявления аллергической кожной реакции немедленного типа использование блокаторов  $H_2$ -рецепторов рекомендуется прекратить).
- Как и при применении других висмутосодержащих препаратов, возможно потемнение кала и почернение языка.

## Побочные эффекты

### Со стороны органов пищеварения:

- тошнота и рвота;
- гастралгия;
- диарея или запор;

- повышение активности печеночных трансаминаз;
- гепатит (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный, с желтухой или без, обычно обратимый);
- острый панкреатит.

### Со стороны ЦНС и органов чувств:

- головная боль, головокружение;
- депрессия;
- галлюцинации;
- у тяжелых и престарелых больных — нарушение зрительного восприятия (связанное с нарушением аккомодации);
- нарушение вкуса;
- тремор;
- спутанность сознания.

### Со стороны ССС:

- снижение АД;
- брадикардия;
- АВ-блокада;
- загрудинная боль.

### Со стороны органов кроветворения:

- анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- панцитопения;
- аплазия костного мозга.

### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгия;
- миалгия.

### Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм;
- анафилактический шок, анафилактические реакции.

### Другие эффекты:

- гинекомастия у мужчин.

## Передозировка

**Симптомы:** проявления нейро- и нефротоксичности.

**Лечение:** промывание желудка, симптоматическая терапия. Ранитидин и висмут могут быть удалены из крови путем гемодиализа.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Абсорбция висмута не изменяется
ЛС, угнетающие костный мозг	Увеличение риска нейтропении
Итраконазол	Уменьшение абсорбции вследствие увеличения pH в ЖКТ
Кетоконазол	Уменьшение абсорбции вследствие увеличения pH в ЖКТ
Кларитромицин	Повышение абсорбции ранитидина (концентрация кларитромицина в плазме не изменяется при сочетании с ранитидином висмута цитратом)

## Синонимы

Пилорид (Великобритания)



**Релиф Адванс  
(Relief Advance)**

Sagmel, Inc. (США)

Противогеморроидальные ЛС

## Формы выпуска и состав

*Суппозитории ректальные для ликвидации боли при заболеваниях прямой кишки. По 6 суппозиториев в блистере из непрозрачной поливинилхлоридной пленки. 2 блистера помещены в картонную коробку.*

*Активные ингредиенты: масло печени акулы 3 %, бензокаин 10,3 %.*

*Неактивные ингредиенты: масло какао, твердый жир, метилпарабен, пропилпарабен, кукурузный крахмал.*

## Основные эффекты

Масло печени акулы оказывает противовоспалительное, гемостатическое и ранозаживляющее действие. Бензокаин —

местный анестетик, не оказывает резорбтивного действия. Масло какао оказывает смягчающее действие.

## Показания

Наружный и внутренний геморрой, трещины заднего прохода, анальный зуд. Применяется в качестве обезболивающего средства после проктологических операций.

## Способ применения и дозы

Препарат следует применять после проведения гигиенических процедур.

**Взрослые и дети старше 12 лет:** вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию до 4 сут ( утром, на ночь и после каждого опорожнения кишечника ).

**Дети до 12 лет:** применять по указанию врача.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Тромбоэмболия.
- Гранулоцитопения.

## Предостережения, контроль за терапией

Не рекомендуется применять препарат детям до 12 лет без консультации с врачом.

При случайном употреблении внутрь следует немедленно обратиться за квалифицированной помощью.

При обильных кровянистых выделениях из заднего прохода или при сохранении болезненных симптомов более 7 дней необходимо дополнительно проконсультироваться с проктологом.

В период беременности и лактации препарат применять после консультации с врачом.

## Побочные эффекты

Возможны местные реакции (гиперемия), аллергические реакции.



**Условия хранения:** хранить при температуре не выше  $+27^{\circ}\text{C}$  в сухом, темном, недоступном для детей месте.

**Срок годности:** 2 года. Препарат следует использовать до даты, указанной на упаковке.

**Отпуск из аптек:** отпускается без рецепта врача.

**Регистрационное удостоверение:**

П № 014500/01-2002.

## Рибавирин (Ribavirin)

Аналоги нуклеотидов

### Формы выпуска

Капс. 200 мг

Крем 7,5%

Табл. 200 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Противовирусное синтетическое средство, ингибитор синтеза нуклеиновых кислот, рибофуранозилтриазолокарбоксамид.

### Механизм действия

В клетках превращается в моно- и трифосфат. Рибавирин-5'-монофосфат конкурентно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу (участвует в образовании гуанозинмонофосфата), подавляется синтез вирусных ДНК и РНК, белка и репликации вируса.

### Основные эффекты

- Активен в отношении респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа А и В, вируса простого герпеса и др. (*in vitro* он активен в отношении не менее чем 27 РНК- и 12 ДНК-содержащих вирусов).

- При хроническом гепатите С (возбудитель — HCV — вирус гепатита С, РНК-вирус) комбинированная терапия  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином существенно более эффективна по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -интерфероном и ведет к стойкому исчезновению сывороточной HCV-РНК (диагностический маркер репликации вируса) у 40—49% больных. При инфицировании генотипом 1b частота элиминации вируса составляет 29—34%. При оценке эффективности терапии важное значение придается соблюдению пациентом предписаний врача на протяжении всего курса лечения. Так, у больных, получавших  $\geq 80\%$   $\alpha$ -интерферона и  $\geq 80\%$  доз рибавирина в течение  $\geq 80\%$  из 48 нед лечения, стойкое исчезновение вирусной РНК наблюдалось у 42% больных с генотипом HCV 1b и у 91% с генотипом HCV 2/3.
- Еще большей эффективности противовирусного лечения можно достигнуть путем комбинации пег-интерферонов  $\alpha 2a$  и  $\alpha 2b$  и рибавирина. Общая частота элиминации HCV-РНК составляет 61—72%, у больных с генотипом 1b — 48—63%, с генотипом 2/3 — 88—94%. Как и случае с обычным  $\alpha$ -интерфероном, наиболее высока вероятность успеха у больных, четко соблюдающих предписанные режим терапии и дозировку препаратов.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и почти полностью **всасывается** (при ингаляциях системная резорбция незначительна). **Биодоступность** составляет 45—65%.  $C_{\max}$  при приеме внутрь достигается через 1—1,5 ч. **Не связывается** с белками крови. Средняя величина  $C_{\max}$  к концу первой недели при приеме внутрь 0,2 г и 0,4 г каждые 8 ч — 5 мкмоль/л и 11 мкмоль/л соответственно. **Объем распределения** — 647—802 л. **Рас-**

пределяется в плазме, секретах дыхательных путей и эритроцитах. Значительное количество активного метаболита рибавирина в виде трифосфата накапливается в эритроцитах, достигая постоянного уровня примерно через 4 дня и оставаясь в них в течение нескольких нед после применения. **Метаболизируется** фосфорилированием с образованием моно-, ди- и трифосфатного метаболита; метаболизируется также до 1, 2, 4-триазолкарбоксамидов. Инактивация осуществляется деривозированием с последующим гидролизом и разрывом триазольного кольца.  $T_{1/2}$  при приеме внутрь однократной дозы — 27—36 ч, при достижении стабильной концентрации — 151 ч. После введения в виде ингаляций 30—55% выводится почками в виде метаболита 1,2,4-триазолкарбоксамидов в течение 72—80 ч. При приеме внутрь — почками: 7% в неизмененном виде в течение 24 ч; 10% в неизмененном виде в течение 48 ч. Проходит через плаценту.

### Показания

- Хронический гепатит С (только в комбинации с  $\alpha$ -интерфероном: монотерапия рибавирином, как правило, неэффективна).

### Другие показания:

- инфекции дыхательных путей, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом у грудных детей и детей раннего детского возраста (стационарное лечение);
- тяжелые и осложненные инфекции у взрослых, вызванные чувствительными к препарату вирусами (грипп типа А и В, корь и др.);
- герпетический гингивостоматит;
- генитальный герпес;
- геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.
- геморрагическая лихорадка Ласа (при раннем начале лечения является препаратом выбора, в/в).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** при гепатите С принимают по 1—1,2 г/сут в 2 приема (утром и вечером). При массе тела до 75 кг — 1 г/сут (0,4 г утром и 0,6 г вечером); выше 75 кг — 1,2 г/сут (0,6 г утром и 0,6 г вечером). Курс лечения — 6 мес; если перед началом терапии выявлен вирус генотипа 1 и высокая вирусная нагрузка (концентрация HCV — РНК в крови) — дополнительно 24 нед.

При гриппе — по 0,2 г 3—4 р/сут в течение 3—5 дней. При других вирусных заболеваниях — по 0,2 г 3—4 р/сут в течение 7—10—14 дней. При острых инфекциях в первый день назначают ударную дозу — 1,4—1,6 г. Детям — по 10 мг/кг/сут (у детей младше 6 лет режим дозирования не определен).

**Ингаляционно.** При инфекциях, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, детям непрерывно ингалируют раствор 20 мг/мл через небулайзер в течение 3—7 дней по 12—18 ч в сутки. Дети получают препарат в виде аэрозоля в кислородной палатке либо через кислородную маску; средняя концентрация аэрозоля за период 12 ч — 190 мкг на 1 л воздуха.

**Наружно.** Наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Тяжелая анемия.

### Предостережения, контроль за терапией

- Применяют только в условиях стационара со специализированным реанимационным отделением.

- Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его тератогенность.
- Применять препарат в виде раствора для ингаляций у грудных детей, находящихся на ИВЛ, должны только медицинские работники, знакомые с данным способом введения (с использованием специального аппарата). Доза такая же, как для остальных детей.
- Мужчины и женщины репродуктивного возраста во время лечения и в течение 7 мес после окончания терапии должны использовать эффективные контрацептивные средства.
- Монотерапия рибавирином не приводит к стойкой элиминации HCV РНК.
- Лабораторные исследования (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определение электролитов, содержания креатинина, функциональных проб печени) необходимо проводить перед началом терапии, на 2-й и 4-й неделе, а далее — регулярно.

**Следует принимать с осторожностью:**

- женщинам репродуктивного возраста (наступление беременности нежелательно);
- при декомпенсированном сахарном диабете (с приступами кетоацидоза);
- при тромбоэмболии легочной артерии, сердечной недостаточности;
- при заболеваниях щитовидной железы (в т.ч. тиреотоксикоз);
- при гемоглобинопатии (в т.ч. талассемия, серповидноклеточная анемия);
- при депрессии, склонности к суициду (в т.ч. в анамнезе);
- при циррозе печени, аутоиммунном гепатите;
- в детском и юношеском возрасте (до 18 лет).

## Побочные эффекты

### Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота, рвота;
- гипербилирубинемия.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- бессонница или сонливость;
- астенический синдром.

### Со стороны ССС:

- снижение АД;
- брадикардия;
- остановка кровообращения.

### Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

### Со стороны органов кроветворения:

- анемия;
- лейкопения;
- нейтропения;
- гранулоцитопения;
- тромбоцитопения.

### Со стороны дыхательной системы:

- пневмоторакс;
- диспноэ;
- бронхоспазм;
- отек легких;
- синдром гиповентиляции;
- ателектаз легкого;
- апноэ (при ингаляциях).

### Другие эффекты:

- раздражение кожи (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом);
- конъюнктивит;
- у медицинских работников, выполняющих ингаляционное введение препарата, — головная боль, зуд, покраснение глаз или отечность век.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС, содержащие магний и алюминий	Снижение биодоступности
Зидовудин	Антагонистическое действие: подавление фосфорилирования зидовудина до его активной формы в виде трифосфата

## Синонимы

Виразол (Мексика), Ребетол (Бельгия), Рибавирин Медуна (Германия), Рибавирин-Био (Россия), Рибамидил (Россия), Рибамидила таблетки 0,2 г (Россия)

## Рифампицин (Rifampicin)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Капс. 150 мг; 300 мг; 450 мг

Р-р д/ин. 150 мг

## Принадлежность к фармакологической группе

Рифамицины.

## Антимикробная активность

Рифампицин обладает широким спектром антимикробного действия. Является противотуберкулезным ЛС первого ряда.

**Активен** в отношении *M. tuberculosis*, *Brucella spp.*, *C. trachomatis*, *L. pneumophila*, *R. typhi*, *M. leprae*, *Staphylococcus spp.* (в т.ч. пенициллиназопродуцирующих и многих метициллинорезистентных штаммов), *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *B. anthracis*, менингококков, гонококков. **Менее активен** в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Действует на внутриклеточно и внеклеточно расположенные микроорганизмы. Селективно ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных микроорганизмов. При монотерапии относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

## Фармакокинетика

**Всасывание** быстрое. Прием пищи уменьшает всасывание. При приеме внутрь натощак в дозе 600 мг максимальная концентрация в крови (10 мг/л) достигается через 2—3 ч. При в/в введении терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8—12 ч.

Связывание с белками плазмы — 84—91%.

Быстро **проникает** в ткани и жидкие среды организма. Наибольшая концентрация определяется в печени и почках. Проникает в костную ткань. Концентрация в слюне составляет 20% от плазменной. Объем распределения — 1,6 л/кг у взрослых и 1,1 л/кг — у детей. Проникает через ГЭБ только при воспалении мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода — 33% от концентрации в плазме матери). Выделяется с грудным молоком.

**Биотрансформируется** в печени с образованием фармакологически активного метаболита — 25-О-деацетилрифампицина.

$T_{1/2}$  после приема внутрь в дозе 300 мг — 2,5 ч, в дозе 600 мг — 3—4 ч, в дозе 900 мг — 5 ч.  $T_{1/2}$  после многократного приема 600 мг укорачивается до 1—2 ч.

**Выводится** преимущественно с желчью (80% — в виде метаболита); почками — 20%.

Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение  $T_{1/2}$ .

## Показания

- Туберкулез (в составе комбинированной терапии).
- Лепра (в комбинации с дапсоном — мультибациллярные типы заболевания).

- Стафилококковые инфекции (оксациллинорезистентные) — в качестве альтернативы ванкомицину и обязательно в комбинации с другими антибиотиками.
- Бруцеллез (в составе комбинированной терапии с доксициклином).
- Менингококковый менингит (профилактика у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом; у бациллоносителей *N. meningitidis*).

## Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают натощак, за 30 мин до еды.

**В/в капельно** вводят при остро прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых стафилококковых инфекциях, при необходимости быстрого создания высоких концентраций ЛС в крови и в очаге инфекции, в случаях, когда прием ЛС внутрь затруднен или плохо переносится пациентами.

Для приготовления раствора для в/в введения 0,15 г растворяют в 2,5 мл воды для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения; полученный раствор смешивают со 125 мл 5% раствора глюкозы. Скорость введения — 60—80 кап/мин.

**Детям и новорожденным** для лечения туберкулеза (в комбинации как минимум с одним противотуберкулезным ЛС — изониазид, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин) рифампицин назначают в дозе 10—20 мг/кг/сут; **максимальная суточная доза** — 600 мг.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (лепроматозного, пограничного, лепроматозного и пограничного) внутрь — 10 мг/кг 1 р/мес в комбинации с дапсоном (1—2 мг/кг/сут) и клофазимином (50 мг через день + 200 мг 1 р/мес).

Минимальная продолжительность лечения — 2 года.

Для лечения стафилококковых инфекций, вызванных оксациллинорезистентными штаммами (в комбинации с другими антимикробными ЛС) детям и новорожденным — 10—20 мг/кг, кратность приема — 2 р/сут.

Для профилактики менингококкового менингита разовые дозы для детей — 10 мг/кг; для новорожденных — 5 мг/кг, кратность приема — 2 р/сут.

**Режим дозирования при нарушении функции печени:** пациентам с нарушениями выделительной функции почек и сохранной функцией печени коррекция дозы для приема внутрь требуется только в том случае, когда она превышает 600 мг/сут.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Желтуха.
- Недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

## Предостережения, контроль за терапией

- На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.
- В/в инфузию проводят под контролем АД; при длительном введении возможно развитие флебита.
- Для предотвращения развития резистентности стафилококков необходимо применять в комбинации с другими антимикробными ЛС (с учетом чувствительности; наиболее часто — с ципрофлоксацином или ко-тримоксазолом).

- Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям. При назначении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К.
- Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

#### **Особенности применения**

- В случае развития гриппоподобного синдрома, не осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, получающих ЛС по интермиттирующей (прерывистой) схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В этих случаях дозу увеличивают медленно: в первый день назначают 75—150 мг, а нужной терапевтической дозы достигают за 3—4 дня. В случае если отмечены указанные выше серьезные осложнения, рифампицин отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС.
- В случае профилактического применения у бациллоносителей менингококка необходим строгий контроль за пациентами, для того чтобы своевременно выявить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к рифампицину.
- При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени.
- Прием противотуберкулезных ЛС 2—3 р/нед (а также в случае обострений заболевания или неэффективности те-

рапии) следует осуществлять под контролем медицинского персонала.

### **Побочные эффекты**

#### **Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- анорексия;
- эрозивный гастрит;
- псевдомембранозный энтероколит;
- повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови;
- гипербилирубинемия;
- гепатит.

#### **Аллергические реакции:**

- крапивница;
- эозинофилия;
- отек Квинке;
- бронхоспазм;
- артралгия;
- лихорадка.

#### **Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения.

#### **Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- атаксия;
- дезориентация.

#### **Со стороны мочевыводящей системы:**

- нефронекроз;
- интерстициальный нефрит.

#### **Другие эффекты:**

- дисменорея;
- индукция порфирии;
- снижение остроты зрения;
- мышечная слабость;
- при интермиттирующей или нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия);
- кожные реакции;
- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопеническая пурпура;
- острая почечная недостаточность.

## Передозировка

**Симптомы:** отек легких, спутанность сознания, судороги.

**Лечение:** отмена ЛС, промывание желудка.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup>
Антиаритмики (ди-зопирамид, мексилетин, пирменол, токанид, хинидин)	Уменьшение активности антиаритмиков <sup>3</sup>
Антихолинергические ЛС	Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup>
Бензодиазепины	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
Бета-адреноблокаторы	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
Блокаторы кальциевых каналов	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
ГКС	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
Гормональные контрацептивы	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
Непрямые антикоагулянты	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
Опиаты	Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup>
Препараты ПАК, содержащие алюминий	Возможно нарушение всасывания <sup>2</sup>
Препараты половых гормонов	Уменьшение активности этих препаратов <sup>3</sup>
Азатиоприн	Уменьшение активности азатиоприна <sup>3</sup>
Гексобарбитал	Уменьшение активности гексобарбитала <sup>3</sup>
Дапсон	Уменьшение активности дапсона <sup>3</sup>
Изониазид и/или пиазинамид	Повышение частоты и тяжести нарушений функции печени у пациентов с предшествующим заболеванием печени
Итраконазол	Уменьшение активности итраконазола <sup>3</sup>
Кетоконазол	Снижение биодоступности рифампицина <sup>1</sup> и уменьшение активности кетоконазола <sup>3</sup>
Нортриптилин	Уменьшение активности нортриптилина <sup>3</sup>
Теofilлин	Уменьшение активности теofilлина <sup>3</sup>

Группы и ЛС	Результат
Фенитоин	Уменьшение активности фенитоина <sup>3</sup>
Хлорамфеникол	Уменьшение активности хлорамфеникола <sup>3</sup>
Циклоспорин А	Уменьшение активности циклоспорина А <sup>3</sup>
Циметидин	Уменьшение активности циметидина <sup>3</sup>

<sup>1</sup> При одновременном приеме внутрь

<sup>2</sup> Интервал между приемами не менее 4 ч

<sup>3</sup> Вследствие индукции микросомальных ферментов печени и ускорения метаболизма одновременно применяемых ЛС

## Синонимы

Бенемидин (Польша), Макокс (Индия), Р-цин (Индия), Римпин (Индия), Рифамор (Югославия), Рифацин (Индия), Тибицин (Индия), Эрмфат 600 (Германия)



**Ромесек®  
(Romesec®)**

**Ranbaxy Laboratories Limited  
(Индия)**

---

Омепразол (Omeprazole)

Ингибиторы протонной помпы. Противоязвенные ЛС

## Формы выпуска

Капс., п.о., 20 мг

## Основные эффекты

Омепразол подавляет секрецию соляной кислоты в желудке, являясь ингибитором "протонового насоса". Механизм антисекреторного действия связан с ингибированием  $H^+-K^+-ATP$ -азы в париетальных клетках желудка, что приводит к блокированию конечной стадии образования соляной кислоты.

## Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Рефлюкс-эзофагит.
- Пептические язвы.
- Стрессовые язвы.
- Синдром Золлингера—Эллисона.

## Способ применения и дозы

**При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки:** назначать по 20 мг 2 р/сут в течение 2—3 нед.

**При язвенной болезни желудка:** назначать по 20 мг 2 р/сут в течение 4—6 нед.


**При проведении эрадикационной терапии:** назначать по 20 мг 2 р/сут.

**У больных с плохой заживляемостью язвы желудка:** рекомендуется назначать Ромесек по 40 мг 1 сут, что позволяет достичь рубцевания в течение 8 нед лечения;

**При рефлюкс-эзофагите:** препарат назначают в течение 4 нед в суточной дозе 20 мг. При необходимости 40 мг в течение 8 нед.

**При синдроме Золлингера—Эллисона:** начальная доза 60 мг/сут в один прием. При необходимости доза может быть увеличена до 80 мг/сут в два приема. Длительность лечения устанавливается индивидуально.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П-8-242-№ 010310**



**Роферон®-А**  
**(Roferon®-A)**

**F. Hoffmann La Roche Ltd.**  
**(Швейцария)**

---

Рекомбинантный интерферон альфа-2а (Interferon alpha-2a recombinant)

Противовирусные и противоопухолевые ЛС

## Формы выпуска и состав

Картридж с 0,6 мл готового раствора, не содержащего сывороточного альбумина человека, предназначенный для использования с Роферон-Пеном (шприц-

ручкой), содержит интерферона  $\alpha$ -2а 18 млн МЕ.

Шприц-тюбик с 0,5 мл готового раствора, не содержащего сывороточного альбумина человека, содержит интерферона  $\alpha$ -2а 3 млн, 4,5 млн, 6 млн, 9 млн МЕ.

Однодозный флакон с 1 мл готового раствора, не содержащего сывороточного альбумина человека, содержит интерферона  $\alpha$ -2а 3 млн, 4,5 млн, 6 млн, 9 млн, 18 млн МЕ.

Многодозный флакон с 3 мл готового раствора, не содержащего сывороточного альбумина человека, содержит интерферона  $\alpha$ -2а 18 млн МЕ.

## Механизм действия и основные эффекты

Роферон-А обладает многими свойствами так называемых природных  $\alpha$ -интерферонов человека. Он оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. Роферон-А обладает антипролиферативным действием на ряд опухолей человека. Степень антипролиферативной активности варьирует. Основной механизм противоопухолевого действия Роферона-А пока не известен.

## Фармакокинетика

После внутримышечного или подкожного введения биодоступность превышает 80%. Основным путем выведения  $\alpha$ -интерферона является почечный катаболизм. Печеночный метаболизм и выведение с желчью представляют собой менее важные пути элиминации.

## Показания

- **Новообразования лимфатической системы и системы кровотока:** во-



лосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь, кожная Т-клеточная лимфома, хронический миелолейкоз, тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности.

■ **Солидные опухоли:** саркома Капоши у больных СПИДом без анамнестических указаний на оппортунистические инфекции, запущенная почечноклеточная карцинома, метастазирующая меланома, меланома после хирургической резекции (толщина опухоли > 1,5 мм) в отсутствие поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов.

■ **Вирусные заболевания:** хронический активный гепатит В у взрослых, имеющих маркеры вирусной репликации; хронический активный гепатит С у взрослых, имеющих антитела к вирусу гепатита С или HCV РНК в сыворотке и повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) без признаков печеночной декомпенсации (в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином); остроконечные кондиломы.

### Способ применения и дозы

Роферон-А следует вводить **подкожно** или **внутримышечно**. Дозы для начальной и поддерживающей терапии при различных показаниях приводятся в таблице.

Показания	Начальная доза	Поддерживающая доза
Волосатоклеточный лейкоз	3 млн МЕ в течение 16—24 нед	до 3 млн МЕ 3 р/нед
Кожная Т-клеточная лимфома	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—6-й день — 9 млн МЕ, 7—84-й день — 18 млн МЕ/сут	до 18 млн МЕ 3 р/нед
Миеломная болезнь	по 3 млн МЕ 3 р/нед	как начальная
ХМЛ	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—6-й день — 6 млн МЕ, 7—84-й день — 9 млн МЕ/сут	до 9 млн МЕ 3—7 р/нед

Показания	Начальная доза	Поддерживающая доза
Тромбоцитоз, связанный с миелопролиферативными заболеваниями	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—30-й день — 6 млн МЕ/сут	как начальная
Тромбоцитоз при ХМЛ	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—6-й день — 6 млн МЕ, 7—84-й день — 9 млн МЕ/сут	как начальная
НХЛ низкой степени злокачественности	3 млн МЕ 3 р/нед в течение не менее 12 мес	как начальная
Меланома	18 млн МЕ 3 р/нед	как начальная
<b>Почечноклеточный рак:</b>		
— монотерапия	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—6-й день — 9 млн МЕ, 7—9-й день — 18 млн МЕ, 10—84-й день — 36 млн МЕ/сут	36 млн МЕ 3 р/нед
— комбинированная терапия с винбластином	18 млн МЕ 3 р/нед	18 млн МЕ 3 р/нед
Саркома Капоши на фоне СПИДа	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—6-й день — 9 млн МЕ, 7—9-й день — 18 млн МЕ, 10—84-й день — до 36 млн МЕ/сут	до 36 млн МЕ 3 р/нед
Хронический гепатит В	4,5—6 млн МЕ 3 р/нед	6 мес
<b>Хронический гепатит С:</b>		
— монотерапия	6 млн МЕ 3 р/нед 3 мес	3 млн МЕ 3 р/нед еще 3—9 мес
— комбинированная терапия с рибавирином	3—4,5 млн МЕ 3 р/нед не менее 6 мес, рибавирин по 1000—1200 мг/сут	После оценки эффективности лечение продолжают до 9—12 мес
Волосатоклеточный лейкоз	3 млн МЕ в течение 16—24 нед	до 3 млн МЕ 3 р/нед
Кожная Т-клеточная лимфома	1—3-й день — 3 млн МЕ, 4—6-й день — 9 млн МЕ, 7—84-й день — 18 млн МЕ/сут	до 18 млн МЕ 3 р/нед

### Противопоказания

■ Повышенная чувствительность к рекомбинантному интерферону  $\alpha$ -

2а или любому компоненту препарата.

- Уже имеющиеся или перенесенные тяжелые заболевания сердца.
- Тяжелые нарушения функции почек, печени или миелоидного ростка кроветворения.
- Судорожные расстройства и/или нарушения функции ЦНС.
- Хронический гепатит с выраженной декомпенсацией или с циррозом печени.
- Хронический гепатит, если больные получают или недавно получали иммунодепрессанты, за исключением кратковременного лечения стероидами.
- Хронический миелолейкоз, если больной имеет HLA-идентичного родственника и ему предстоит или возможна аллогенная трансплантация костного мозга в ближайшем будущем.

### **Предостережения, контроль за терапией**

При легком и умеренном нарушении функций почек, печени или костного мозга их необходимо тщательно контролировать. Необходимо соблюдать осторожность при лечении интерфероном альфа больных хроническим гепатитом с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. Рекомендуется тщательное периодическое психоневрологическое обследование всех больных. С исключительной осторожностью следует применять Роферон-А у больных с тяжелой миелосупрессией.

Назначать Роферон-А новорожденным, особенно недоношенным, и детям до 2 лет не рекомендуется, поскольку он содержит бензиловый спирт в качестве консерванта.

Мужчины и женщины, получающие Роферон-А, должны пользоваться надежными методами контрацепции.

При беременности препарат следует назначать только в том случае, если польза от лечения превышает возможный риск для плода.

Вопрос о прекращении кормления грудью или об отмене препарата должен решаться в зависимости от важности лечения для матери.

### **Побочные эффекты**

#### **Общие:**

**часто:**

- гриппоподобный синдром.

#### **Со стороны ЖКТ:**

**часто:**

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;

**редко:**

- обострение язвенной болезни.

#### **Со стороны ЦНС:**

**иногда:**

- системное и несистемное головокружение;
- нарушения зрения;
- депрессия;
- нарушение сна.

#### **Со стороны кожи и придатков:**

- легкое или умеренное выпадение волос; обратимое после прекращения лечения.

#### **Со стороны системы кроветворения:**

- транзиторная лейкопения;
- тромбоцитопения;
- снижение уровня гемоглобина.

**Регистрационное удостоверение (флаконы, шприцы-тюбики):**

**П № 014755/01-2003**

**Регистрационное удостоверение (картриджи): П № 013073/01-2001**

## С

 <b>Салофальк® (Salofalk®)</b> Dr. Falk (Германия)
Месалазин (Mesalazine)
Ненаркотические анальгетики, включая НПВС и др. противовоспалительные ЛС

**Формы выпуска и состав**

1 таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит месалазина 250 или 500 мг.

1 суппозиторий ректальный — 250 или 500 мг.

Микроклизма одноразового применения — 2 или 4 г в 30 или 60 мл суспензии соответственно.

**Показания**

- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.

**Способ применения и дозы**

Выбор лекарственной формы зависит от локализации поражения кишечника и его распространенности. При распространенных формах язвенного колита (тотальных и субтотальных), а также при болезни Крона с поражением тонкой кишки применяют таблетки. При дистальных формах (проктит, проктосигмоидит) предпочтительно ректальное применение препарата в виде суппозиториев или клизм. При левостороннем поражении толстой кишки возможна как терапия с применением только суппозиториев или клизм, так и их комбинация с таблетками.

**Таблетки, гранулы:** внутрь, до еды, запивая большим количеством воды. Для лечения легких и среднетяжелых форм язвенного колита и болезни Крона препарат назначают в дозе 1,5 г/сут в 3 приема, в случае тяжелого течения суточная доза может быть увеличена до 3—4 г (на срок не более 8—12 нед). Для профилактики рецидивов препарат назначают внутрь в дозе 1,5 г/сут (применяя его при необходимости в течение нескольких лет) или же комбинируют таблетки (1 г/сут) с суппозиториями (500 мг на ночь).

**Ректально:** при проктите, проктосигмоидите и левостороннем язвенном колите для лечения обострений применяют суппозитории в дозе 1,5 г/сут (кратность применения — 3 р/сут) и клизмы (60 или 30 мл суспензии, в зависимости от распространенности поражения) — 1 р/сут перед сном (предварительно необходимо очистить кишечник). Для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно эффективно уже применение суппозиториев по 250 мг 3 р/сут.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Болезни крови.
- Печеночная недостаточность.
- Детский возраст (до 2 лет).

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Если позволяет индивидуальное течение заболевания, то в последние 2—4 нед бе-

ременности прием препарата следует прекратить. На время лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения препарата в этот период.

### Предостережения, контроль за терапией

Препарат рекомендуется применять только под контролем врача. До начала лечения, во время терапии (через 14 дней после ее начала и затем каждые 4 нед), а также после окончания терапии (каждые 3 мес) следует проводить анализы крови и мочи. Для контроля за функцией почек рекомендуется определение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, исследование осадка мочи.

### Побочные эффекты

#### Редко:

- боль в области живота;
- диарея;
- метеоризм;
- головная боль;
- головокружение;
- аллергические реакции.

#### В единичных случаях:

- интерстициальный нефрит;
- синдром системной красной волчанки;
- метгемоглобинемия;
- тромбоцитопения.

### Взаимодействие

При одновременном назначении возможно усиление действия кумариновых антикоагулянтов, повышение токсичности метотрексата, уменьшение диуретического эффекта спиронолактона и фуросемида, снижение эффективности пробенецида и рифампицина. Усиливает гипогликемическое действие пероральных противодиабетических средств — производных сульфонилмочевины.

**Регистрационное удостоверение (табл., р-р. раствор./кишечн.):**

**№ 013074/01-2001 от 27.06.2001**

**Регистрационное удостоверение (супп. рект.): № 013074/02-2001 от 27.06.2001**

**Регистрационное удостоверение (супп. рект., мк/клизма): № 013074/03-2001 от 27.06.2001**

 <b>Сандостатин®</b> <b>(Sandostatin®)</b> Novartis Pharma AG (Швейцария)
Октреотид (Octreotide)
Аналоги соматостатина. ЛС для проведения интенсивной терапии в гастроэнтерологии

### Формы выпуска и состав

*Октреотида ацетат в форме раствора для инъекций, 1 мл раствора содержит 50, 100 или 500 мкг октреотида в форме свободного пептида.*

### Показания

- Акромегалия — для контроля основных проявлений заболевания и снижения уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме в тех случаях, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения или лучевой терапии, при отказе от операции или имеющих-ся противопоказания к ней, а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии до тех пор, пока полностью не разовьется ее эффект.
- Контроль симптомов секретирующих эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастри-

номы/синдром Золлингера—Эллисона; инсулиномы; соматолибериномы.

- Контроль симптомов рефрактерной диареи у больных СПИДом.
- Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе.
- Остановка кровотечения и профилактика рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени.

### Способ применения и дозы

При акромегалии первоначально препарат вводят по 0,05—0,1 мг подкожно с интервалами 8 или 12 ч; постепенное повышение дозы на 0,1—0,2 мг трехкратно при необходимости.

При рефрактерной диарее у больных СПИДом препарат вводят п/к в начальной дозе по 0,1 мг 3 р/сут. Если после одной недели лечения диарея не стихает, дозу препарата следует увеличить индивидуально, вплоть до 0,25 мг 3 р/сут.

Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе вводят п/к по 0,1 мг 3 р/сут на протяжении 7 последовательных дней, начиная со дня операции (по крайней мере за 1 ч до лапаротомии).

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка вводят препарат в дозе 25 мкг/ч путем непрерывной в/в инфузии в течение 5 дней.

Сандостатин® можно разводить изотоническим раствором хлорида натрия.

Перед подкожным введением раствор должен иметь комнатную температуру.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

### Предостережения, контроль за терапией

С осторожностью применять у пациентов с инсулиномами, сахарным диабетом, в периоды беременности и лактации. В редких случаях может наступить внезапный рецидив симптомов заболевания. Периодические ультразвуковые исследования желчного пузыря. Систематический контроль концентрации глюкозы в крови у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. См. полную информацию о препарате.

### Побочные эффекты

- Местные реакции (боль, реже припухлость и высыпания) в месте инъекции.
- Длительное использование может приводить к образованию камней в желчном пузыре. Анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея, в редких случаях — прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки, мышечная "защита" (частоту возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличивая промежутки времени между приемами пищи и введением препарата), острый панкреатит.
- Снижение толерантности к глюкозе, в некоторых случаях может развиваться стойкая гипергликемия, гипогликемия, кожные реакции гиперчувствительности.
- Отдельные сообщения о развитии дисфункции печени, брадикардии, анафилактоидных реакциях. См. полную информацию о препарате.

### Взаимодействие

Уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

Повышает биодоступность бромокрип-тина.

С осторожностью — одновременное применение с препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома Р450.

**Примечание:** внимательно ознакомьтесь с полной информацией о препарате перед применением.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П-8-242 № 008854 от 08.02.1999**

## Сеннозиды А+В (Sennosides A+B)

Слабительные ЛС

### Формы выпуска

*Драже 10 мг*

*Пастилки жевательные*

*Р-р для приема внутрь 150 мг/75 мл*

*Табл. 7,5 мг*

*Табл. 13,5 мг*

*Табл. жев. ванильные 25 мг*

*Табл. жев. шоколадные 25 мг*

*Табл., п.о., 12 мг*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Слабительное средство растительного происхождения [сумма антрагликозидов из листьев сенны (кассии) остролистной и узколистной].

### Механизм действия

Увеличивает объем кишечного содержания.

### Основные эффекты

- Увеличивает объем кишечного содержания, что вызвано торможением абсорбции ионов натрия, воды, D-ксило-

зы и стимуляцией секреции натрия и воды в просвет кишечника за счет увеличения концентрации ПГЕ<sub>2</sub> в стенке кишечника. Кроме того, продукты, образующиеся из сеннозидов под действием ферментативных систем нормальной микрофлоры толстой кишки, оказывают непосредственное влияние на рецепторный аппарат слизистой оболочки ободочной кишки, что приводит к раздражению рецепторов слизистой оболочки кишечника и рефлекторному усилению перистальтики.

- Вызывает более быстрое опорожнение кишечника и восстановление его нормального функционирования. Действие препарата наступает через 8—12 ч после приема внутрь. Стул нормализуется после нескольких дней регулярного приема.
- Сеннозиды А+В не всасываются и не оказывают резорбтивного действия. Не вызывают привыкания и не влияют на пищеварение.

### Показания

- Запоры, обусловленные гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки.
- Регулирование стула при геморрое, простатите, анальных трещинах.
- Подготовка к рентгенологическим исследованиям.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Принимают вечером после еды. Средняя доза — взрослым и детям старше 12 лет назначают в зависимости от лекарственной формы по 1—2 таблетки или 1/2—1 пастилки; при отсутствии эффекта дозу увеличивают через несколько дней до 2—3 таблеток на прием. Доза для детей 1—6 лет составляет треть, а для детей 6—12 лет — половину дозы взрослых.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- Кишечная непроходимость.
- Ущемленная грыжа.
- Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости и перитонит.
- Кровотечения из ЖКТ.
- Метроррагия.
- Цистит.
- Спастические запоры.
- Нарушение водно-электролитного обмена.

### Предостережения, контроль за терапией

**Препарат назначают с осторожностью:**

- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- после проведенных полостных операций;
- при беременности;
- при кормлении грудью;
- в детском возрасте (до 6 лет).

### Побочные эффекты

**Со стороны ЖКТ:**

- коликообразные абдоминальные боли;
- метеоризм;
- диарея, сопровождающаяся признаками дегидратации, водно-электролитными нарушениями, мышечной слабостью, судорогами, спутанностью сознания, снижением АД;
- тошнота, рвота;
- меланоз кишок.

**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь.

**Другие эффекты:**

- гематурия;
- протеинурия;
- обесцвечивание мочи.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Медленно всасывающиеся и ретардные формы других ЛС	Снижение эффективности
Тетрациклины	Нарушение абсорбции тетрациклинов

### Синонимы

Антрасеннина таблетки 0,07 г (Россия), Глаксенна (Индия), Пурсеннид (Индия), Регулакс (Германия), Сенаде (Индия), Сенадексин (Россия), Сенадексин таблетки (Украина), Сенадексин-Н.С. (Россия), Сеналекс (Индия), Сенналакс (США), Тисасен (Венгрия)

## Соматостатин (Somatostatin)

Гормональные средства, снижающие кровоток

### Формы выпуска

Пор. лиоф. д/ин. 2 мг

Пор. лиоф. д/ин. 250 мкг

Пор. лиоф. д/ин. 3000 мкг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Препарат гормона гипоталамуса, синтетический циклический 14-аминокислотный пептид, идентичен естественному соматостатину (гормон, угнетающий высвобождение соматотропина; обнаружен в мозге и периферических тканях).

### Механизм действия

Взаимодействует со специфическими рецепторами в мозге и периферических тканях, вызывает разнообразные эффекты. В частности, способствует остановке кровотечений из верхних отделов ЖКТ (желудка, двенадцатиперстной кишки, варикозно-расширенных вен пищевода) вследствие значительного уменьшения кровотока в чревных артериях. Препятствует выделению гастрина, желудочного сока, пепсина, снижает эндокринную и экзокринную секрецию поджелудочной железы (в т.ч. подавляет секрецию глюкагона, что объясняет поло-

жительный эффект при диабетическом кетоацидозе).

### Основные эффекты

- Значительно уменьшает объем кровотока во внутренних органах, не вызывая значительных колебаний системного АД.
- Угнетает высвобождение гастрина, желудочного сока, пепсина, уменьшает эндо- и экзосекрецию поджелудочной железы. Тормозит гликогенолиз и глюконеогенез в печени, липолиз в жировой ткани. Уменьшает всасывание питательных веществ из ЖКТ, ослабляет моторику ЖКТ.
- Препятствует выделению гормона роста (соматотропина), пролактина и др.
- Действует непродолжительно. Эффективен для профилактики осложнений после оперативных вмешательств на поджелудочной железе, при лечении желчных и кишечных свищей.

### Фармакокинетика

При в/в введении в плазме подвергается ферментативному расщеплению под действием амино- и эндопептидаз.  $T_{1/2} \approx 2-3$  мин.

### Показания

- Острые кровотечения из ЖКТ: кровотечение при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, геморрагический гастрит.
- Вспомогательное лечение — диабетический кетоацидоз, свищи поджелудочной железы, желчный и кишечный свищ.
- Профилактика осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе.

### Другие показания:

- тесты, требующие подавления секреции гормона роста, инсулина и глюкагона.

### Способ применения и дозы

**В/в** струйно медленно, раствор вводят в течение 3—5 мин в дозе 250 мкг, затем переходят на непрерывную инфузию со скоростью 250 мкг/ч (3,5 мкг/кг/ч).

При перерыве между двумя введениями препарата, превышающем 3—5 мин, производят дополнительную медленную в/в инфузию в дозе 250 мкг, для обеспечения непрерывности лечения. После остановки кровотечения продолжают лечение еще в течение 48—72 ч, во избежание рецидива кровотечения. Общая продолжительность лечения — 4—5 сут.

При вспомогательном лечении свищей поджелудочной железы, желчных или кишечных свищей осуществляют непрерывное введение одновременно с полным парентеральным питанием в дозе 250 мкг/ч; при закрытии свища лечение препаратом продолжают в течение 1—3 дней и прекращают его постепенно во избежание эффекта отмены.

Для профилактики осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе вводят в начале хирургического вмешательства со скоростью 250 мкг/ч и продолжают введение в течение 5 дней.

При вспомогательном лечении диабетического кетоацидоза вводят со скоростью 100—500 мкг/ч вместе с инсулином (инъекция ударной дозы 10 ЕД и одновременная инфузия со скоростью 1—4,9 ЕД/ч). Нормализация гликемии происходит в течение 4 ч, а исчезновение ацидоза — в течение 3 ч.

Для приготовления раствора, предназначенного для длительной инфузии в течение 12 ч, используют ампулу, содержащую 3 мг активного вещества. Для разведения



раствора используют 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Ранний послеродовый период.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

- В начале лечения возможна временная гипо- или гипергликемия (вследствие угнетения секреции глюкагона и инсулина), в связи с чем в этот период требуется определять содержание глюкозы в крови каждые 3—4 ч, особенно у больных сахарным диабетом.
- Следует избегать повторных курсов лечения в целях снижения до минимума возможности возникновения аллергических реакций.
- При появлении побочных эффектов необходимо замедлить или прекратить инфузию.
- Резкое прекращение лечения может сопровождаться усилением секреторной активности органов пищеварительной системы.
- Раствор соматостатина не устойчив в щелочных средах, поэтому необходимо использовать только те растворители, рН которых меньше 7,5.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота (только при скорости введения препарата свыше 50 мкг/мин).

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- головная боль.

#### Другие эффекты:


- аллергические реакции;
- брадикардия;
- приливы крови к лицу.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов	Усиление эффекта (снижение секреции соляной кислоты)
Гексобарбитал	Увеличение продолжительности сна

### Синонимы

Модустатин (Франция), Стиламин (Италия), Стиламин (Германия)

 <b>Спазмол (Spasmol)</b> ICN (Россия)
Дротаверин (Drotaverine)
Спазмолитики

### Формы выпуска

*Капсулы, содержащие по 40 мг дротаверина гидрохлорида*

### Механизм действия и основные эффекты

Спазмолитик миотропного действия. По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к папаверину, но обладает более сильным и продолжительным действием. Действует непосредственно на гладкую мускулатуру, не влияет на вегетативную нервную систему, не проникает в ЦНС. Препарат понижает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, снижает их двигательную активность, расширяет кровеносные сосуды.

### Показания, способ применения и дозы

- Профилактика и лечение функциональных состояний, вызванных спазмом гладкой мускулатуры (в т.ч. спазмы ЖКТ, мочевыводящих путей, связанные с хроническим холециститом, желчекаменной болезнью, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки, спастическим колитом; пи-

лороспазм, мочекаменная болезнь, почечная колика).

- Спазмы периферических артериальных сосудов.
- Спазмы сосудов головного мозга.
- Для снижения возбудимости матки при беременности и ослабления сокращений матки (в т.ч. при послеродовых схватках, угрожающем аборте).

**Взрослым** назначают по 40—80 мг 2—3 р/сут. **Детям в возрасте до 6 лет** назначают в разовой дозе 12—20 мг 1—2 р/сут.

Спазмол эффективное и безопасное спазмолитическое средство.

**Регистрационное удостоверение:**

**Р № 001132/01-2002**

## Сукральфат (Sucralfate)

ЛС с гастропротективным эффектом

### Формы выпуска

Табл. 500 мг; 1000 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, особенность химической структуры

Гастропротектор; комплекс гидроксида алюминия и октасульфата сахарозы.

### Механизм действия

Формирует защитную пленку: растворяется в кислой среде ( $\text{pH} < 4$ ) и превращается в полианион с множеством свободных отрицательных зарядов, который взаимодействует с положительно заряженными молекулами белков и слизистой оболочки; таким образом образуется клейкая полимерная пастообразная масса, которая особенно интенсивно покрывает язвенную поверхность, являясь барьером для действия агрессивных факторов (соляная кислота, желчь и

пепсин не вступают в контакт с изъязвленной поверхностью); повышает синтез ПГ, снижает активность пепсина и связывает соли желчных кислот.

### Основные эффекты

- Оказывает защитное действие на пораженные участки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки длительностью до 6 ч. Взаимодействие с нормальной слизистой оболочкой незначительное.
- Наряду с гастропротекторным оказывает антацидное, адсорбирующее, обволакивающее и противоязвенное действие.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** составляет 3—5% от введенной дозы (в ЖКТ всасывается до 5% сахаридного компонента и менее 0,02% алюминия); **выводится** через кишечник — 90% в неизмененном виде; незначительное количество сульфата сахарозы, попавшего в кровоток, выводится почками.

### Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (профилактика и лечение).
- Симптоматические язвы, стрессовые язвы ЖКТ, НПВС-гастропатия.
- Гиперацидный гастрит, рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит, гастродуоденит, изжога, лекарственная язва.

### Другие показания:

- гиперфосфатемия у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Таблетки принимают не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, за 1 ч до еды и перед сном. **Взрослым** — по 0,5—1 г 4 р/сут или по 1 г утром и вечером или по 2 г 2 р/сут (после пробуждения утром и перед сном на пустой желудок);

максимальная суточная доза — 8 г. Средняя продолжительность лечения язвенной болезни — 4—6 нед; при необходимости — до 12 нед.

Детям — по 0,5 г 4 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Дисфагия или непроходимость ЖКТ.
- Тяжелая ХПН.
- Кровотечения из ЖКТ.
- Беременность.
- Детский возраст до 4 лет.

### Предостережения, контроль за терапией

- У больных с дисфункцией почек следует контролировать концентрацию алюминия и фосфатов в сыворотке крови. Появление сонливости и судорог может указывать на проявления токсического действия алюминия.
- Кратковременное лечение может приводить к полному рубцеванию язвы, но не изменяет частоту и тяжесть рецидивов язвенной болезни после рубцевания.
- Введение сукральфата через назогастральный зонд может приводить к образованию безоара (конкремент, образующийся в ЖКТ и имеющий форму шарика) с другими ЛС или растворами для энтерального питания, т.к. сукральфат может связывать белок.

**Препарат следует применять с осторожностью:**

- при кормлении грудью.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- запор или диарея;
- тошнота;
- сухость во рту;
- гастралгия.

#### Со стороны ЦНС:

- сонливость;
- бессонница;

- головокружение;
- головная боль.

#### Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- сыпь;
- крапивница.

#### Другие эффекты:


- боль в области поясницы.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Уменьшение эффективности (при необходимости одновременного назначения антацидов, их следует принимать за 30 мин до или через 30 мин после приема сукральфата)
Непрямые антикоагулянты	Снижение абсорбции (интервал между их приемом должен быть не менее 2 ч)
Тетрациклины	Снижение абсорбции (интервал между приемом должен быть не менее 2 ч)
Дигоксин	Снижение абсорбции (интервал между приемом дигосина должен быть не менее 2 ч)
Офлоксацин	Снижение абсорбции (интервал между приемом офлоксацина должен быть не менее 2 ч)
Норфлоксацин	Снижение абсорбции (интервал между приемом норфлоксацина должен быть не менее 2 ч)
Ранитидин	Снижение абсорбции (интервал между приемом ранитидина должен быть не менее 2 ч)
Теofilлин	Снижение абсорбции (интервал между приемом теofilлина должен быть не менее 2 ч)
Фенитоин	Снижение всасывания и стабильной концентрации (возможно возобновление судорог)
Циметидин	Снижение абсорбции (интервал между приемом циметидина должен быть не менее 2 ч)
Ципрофлоксацин	Снижение абсорбции (интервал между приемом ципрофлоксацина должен быть не менее 2 ч)

**Синонимы**

Алсукрал (Финляндия), Вентер (Акрихин), Сукральфат (Словения), Ульгастран (Польша)

	<b>Сульфасалазин (Sulfasalazine)</b>
	<b>KRKA (Словения)</b>
	Сульфасалазин (Sulfasalazine) Противовоспалительные ЛС. Иммуносупрессивные ЛС. Антибактериальные ЛС

**Формы выпуска**

Табл. 500 мг, покрытые пленочной оболочкой

**Фармакокинетика**

Абсорбция — 10%. Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием сульфапиридина 60—80% и 5-АСК 25%.  $T_{1/2}$  сульфасалазина — 5—10 ч, сульфапиридина — 6—14 ч, 5-АСК — 0,6—1,4 ч. Выводится через кишечник — 5% сульфапиридина и 67% 5-АСК, почками — 75—91% всосавшегося сульфасалазина (в течение 3 дней).

**Показания**

- НЯК.
- Болезнь Крона.
- Ревматоидный артрит.

**Способ применения и дозы**

- НЯК, болезнь Крона, проктит — взрослым в ст. обострения — 2—4 табл. 4 р, в ст. ремиссии — 1 табл. 4 р, детям старше 5 лет — в ст. обострения — 40—60 мг/кг, в ст. ремиссии — 20—30 мг/кг. Доза снижается постепенно. Длительность поддерживающего лечения не ограничена.
- Ревматоидный артрит (только взрослым): 1 нед — 500 мг 1 р, 2 нед — 500 мг 2 р, 3 нед — 500 мг 3 р. Терапевтическая доза — от 1,5 до 3 г/сут. Курс лечения — 6 мес и более.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к препарату, сульфаниламидам и салицилатам.
- Острая порфирия и гранулоцитопения.
- Дети до 5 лет.

**Предостережения, контроль за терапией**

До начала лечения и регулярно в период лечения проводить анализы крови и мочи. При появлении аллергии или тяжелых побочных эффектов лечение немедленно прекратить.

**С осторожностью назначать больным:** с нарушениями функции печени и почек, бронхиальной астмой, страдающим аллергией.

В период беременности — только по строгим показаниям и в минимальной дозе; прием не рекомендован в последнем триместре беременности. При необходимости приема препарата в период лактации решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

**Побочные эффекты**

Зависят от дозы препарата.

**Часто:**

- тошнота;
- рвота;
- вздутие живота;
- повышение температуры;
- головная боль;
- эритема;
- зуд.

**Редко:**

- гемолитическая анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- нарушения функции периферической нервной системы;
- протеинурия;
- гематурия;
- желтушность кожи.

## Передозировка

**Симптомы:** могут развиваться все вышеуказанные побочные эффекты.

**Лечение:** симптоматическое.

## Взаимодействие

Фолиевая кислота, дигоксин, антикоагулянты и сульфаниламидные гипогликемические средства.

Антибиотики могут влиять на кишечную флору и нарушать расщепление сульфасалазина.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 012019/01-2000 от 15.06.2000**

## Сульфасалазин (Sulfasalazine)

Препараты 5-АСК

## Формы выпуска

Табл. 0,5 г

Табл., п. кишечнораств. об., 0,5 г

## Принадлежность к фармакологической группе

Противовоспалительные, противомикробные кишечные ЛС.

## Механизм действия

В стенке кишки диссоциирует на 5-аминосалициловую кислоту, обуславливающую противовоспалительные свойства сульфасалазина, и сульфapiидин — конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты, обладающий противомикробной бактериостатической активностью. Действует в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

Механизм действия, определяющий эффективность ЛС при ревматоидном артрите, до конца не ясен. Один из наиболее вероятных механизмов связан с ингиби-

цией ядерного фактора транскрипции В, который регулирует транскрипцию генов многих медиаторов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении. Кроме того, сульфасалазин подавляет синтез ФНО- $\alpha$  посредством индукции апоптоза макрофагов. Компоненты сульфасалазина — сульфapiидин и 5-АСК — не обладают подобной активностью.

## Фармакокинетика

Сульфасалазин нерастворим в воде, практически **не всасывается** в желудке и тонкой кишке, поэтому **плохо абсорбируется** из ЖКТ (не более 10%). Большая часть ЛС достигает толстой кишки, где под влиянием кишечных бактерий происходит его расщепление на исходные составляющие: 5-АСК и сульфapiидин. Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием сульфapiидина — 60—80% и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Связывается с белками плазмы: сульфасалазин — 99%, сульфapiидин — 50%, 5-АСК — 43%. Сульфapiидин подвергается метаболизму в печени путем гидроксирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК — путем ацетилирования.  $T_{1/2}$  сульфасалазина составляет 5—10 ч, сульфapiидина — 6—14 ч, 5-АСК — 0,6—1,4 ч. **Выводится** через кишечник — 5% сульфapiидина и 67% 5-АСК, почками — 75—91% всосавшегося сульфасалазина (в течение 3 дней).

## Показания

- Ревматоидный артрит.
- Неспецифический язвенный колит.
- Болезнь Крона.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** по 0,5—1 г 4 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 1 г.

**Максимальная суточная доза:** 4 г.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Анемия, порфирия, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 5 лет).

### Предостережения, контроль за терапией

При длительном лечении необходимо:

- наблюдение за пациентами;
- контроль картины крови: общий анализ в первые 3 мес проводится 1 раз в 2—4 нед, затем — каждые 3 мес.

При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости прием сульфасалазина необходимо отменить.

### Побочные эффекты

**Побочные эффекты, требующие немедленной отмены ЛС.**

- Реакция гиперчувствительности (встречаются редко): поражение кожи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия.
- "Сульфасалазиновый" синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени.

**Побочные эффекты, требующие внимания.**

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения.

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея (30% случаев);
- потеря аппетита;
- боли в животе;
- диспепсия.

**Со стороны ЦНС (>10% случаев):**

- головная боль;
- лихорадка;
- головокружение.

### Аллергические реакции:

- фотосенсибилизация (>10%);
- крапивница;
- кожный зуд (<3%).

**Со стороны половой системы:**

- олигоспермия;
- бесплодие.

**Со стороны иммунной системы (очень редко):**

- положительный АНФ;
- волчаночноподобный синдром.

### Передозировка

**Симптомы:** тошнота, рвота, боль в области живота, головокружение.

**Лечение:** промывание желудка, форсированный диурез, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гепатотоксичные ЛС	Усиление побочных эффектов ЛС
Гипогликемические ЛС (производные сульфонил мочевины)	Усиление выраженности гипогликемического действия
Иммунодепрессанты	Усиление побочных эффектов иммунодепрессантов
Нефротоксичные ЛС	Усиление побочных эффектов ЛС
Противоэпилептические ЛС	Усиление побочных эффектов противоэпилептических ЛС
Цитостатики	Усиление побочных эффектов цитостатиков
Антикоагулянты	Удлинение протромбинового времени и повышение риска развития кровотечений

### Синонимы

С.А.С. 500 (Канада), С.А.С. Энтерик 500 (Канада), Сульфасалазин (Словения)

# T

## Терлипрессин (Terlipressin)

Гормональные средства, снижающие кровоток

### Формы выпуска

*Р-р д/ин. 100 мкг/мл*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Гемостатик, синтетический полипептид, аналог вазопрессина (гормона задней доли гипофиза).

### Механизм действия

Является вазоконстрикторным пролекарством; после введения терлипрессина постепенно высвобождается липрессин (синтетический налог вазопрессина), оказывающий действие, в частности на гладкие мышцы, сходное с влиянием вазопрессина.

### Основные эффекты

- Оказывает стимулирующее влияние на гладкие мышцы и гемостатическое действие.
- Повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен и венул (особенно в брюшной полости).
- Уменьшает кровоток в печени и полых органах брюшной полости, понижает давление в портальной системе. Способствует сокращению гладких мышц пищевода, повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника.

- Действие введенной дозы сохраняется 2—8 ч, при необходимости инфузию можно повторять 3 р/сут.
- Повышает сократительную активность миометрия, независимо от наличия беременности.
- Практически не обладает антидиуретическими свойствами.

### Фармакокинетика

После в/в введения описывается при помощи двухкамерной модели. Объем распределения — около 0,5 л/кг. **Метаболизируется** в печени, почках и других тканях с образованием активных метаболитов. Терапевтическая **концентрация** активных метаболитов определяется в плазме через 30 мин,  $C_{\max}$  — 60—130 мин. Внепочечный клиренс составляет 9 мл/кг/мин.

### Показания

- Кровотечения из ЖКТ, в т.ч. из варикозно расширенных вен пищевода, язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Другие показания:

- кровотечения из органов мочеполовой системы;
- кровотечения во время родов и абортот, метроррагии различного генеза;
- интраоперационные абдоминальные и гинекологические (местно) кровотечения.

### Способ применения и дозы

**В/в, в/м** (вводят только в порядке исключения). При висцеральном кровоте-

чении в/в вливание проводят в течение 20—40 мин. Разовая доза для взрослых — 200—800 мкг. Доза зависит от скорости потери крови, от продолжительности кровотечения, объема потери крови перед началом курса и наличия признаков артериальной гипотензии или шока.

При кровотечении из ЖКТ — по 1000 мкг каждые 4—6 ч. При кровотечении из расширенных вен пищевода вводят в течение 3—5 дней. После прекращения кровотечения вводят еще в течение 2—3 сут для предотвращения рецидивов.

При внутрибрюшных операциях, осложненных венозным кровотечением в операционном поле, — в/в 800 мкг медленно, с целью сохранения действия в течение всей операции.

Курс лечения — от однократного введения до применения в течение 7 сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Эпилепсия.
- ИБС, АГ, аритмии.
- Бронхиальная астма.
- Ранние сроки беременности.
- Токсикоз беременных.

### Предостережения, контроль за терапией

- С осторожностью препарат применяют у пациентов пожилого возраста.
- При использовании доз выше 800 мкг необходимо контролировать АД, ЧСС и диурез.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- кишечная колика;
- повышенная перистальтика кишечника;
- отрыжка;
- тошнота, рвота.

#### Со стороны ССС:

- повышение АД;

- брадикардия;
- бледность кожных покровов;
- боль в области сердца;
- развитие инфаркта миокарда;
- развитие сердечной недостаточности.

#### Другие эффекты:

- головная боль;
- повышенная сократимость матки;
- одышка;
- бронхоспазм;
- некроз в месте в/м инъекции.

### Передозировка

**Симптомы:** выраженная брадикардия (менее 50 в 1 мин), снижение АД.

**Лечение:** при выраженном повышении АД введение клонидина (клофелин), при ЧСС менее 50 в минуту — атропина.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Бета-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Препараты, урежающие ЧСС	Повышение риска развития выраженной брадикардии
Метилэргометрин	Усиление эффекта
Окситоцин	Усиление эффекта

### Синонимы

Реместип (Чешская Республика)

## Тетрациклин (Tetracycline)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

Капс. 100 000 ЕД; 200 000 ЕД

Табл., п.о., 100 мг

Мазь 3%

Мазь гл. 10 000 ЕД

### Принадлежность к фармакологической группе

Тетрациклины.



## Антимикробная активность

Тетрациклин обладает широким спектром антимикробной активности.

**Активен** в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в т.ч. *S. pneumoniae*), *Listeria spp.*, *B. anthracis*, *Clostridium spp.*, *A. israeli*; грамотрицательных микроорганизмов — *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Y. pestis*, *V. cholerae*, *V. fetus*, *Rickettsia spp.*, *B. burgdorferi*, *Brucella spp.*, *Clostridium spp.*, *N. gonorrhoeae*, *Actinomyces spp.*; а также возбудителей венерической и паховой лимфогранулемы, *Treponema spp.*

**Устойчивы:** *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.*, грибы, вирусы, бета-гемолитические стрептококки группы А (включая 44% штаммов *S. pyogenes* и 74% штаммов *E. faecalis*).

Оказывает бактериостатическое действие, обусловленное нарушением образования комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к подавлению синтеза белка.

## Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывание** составляет 75—77%. Прием пищи уменьшает всасывание. Время достижения максимальных концентраций в крови — 2—3 ч. При нанесении на здоровую кожу практически не всасывается.

**Связывание** с белками плазмы — 55—65%.

Неравномерно **проникает** в ткани и жидкие среды организма. Максимальная концентрация определяется в печени, почках, легких и в органах с хорошо развитой РЭС — селезенке, лимфатических узлах. Концентрация в желчи в 5—10 раз выше, чем в сыворотке крови. В тканях цитовидной и предстательной желе-

зы содержание тетрациклина соответствует плазматическому; в плевральной и асцитической жидкостях, слюне, молоке кормящих женщин составляет 60—100% от концентрации в плазме. В больших количествах накапливается в костной ткани, тканях опухолей, в дентине и эмали молочных зубов. Плохо проникает через ГЭБ. У пациентов с воспалением мозговых оболочек концентрация в СМЖ составляет 8—36% от концентрации в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Объем распределения — 1,3—1,6 л/кг.

Незначительно **биотрансформируется** в печени.

**Выводится** почками (до 20%) и через кишечник.  $T_{1/2}$  — 6—11 ч, при анурии — 57—108 ч. В моче обнаруживается в высокой концентрации в течение 6—12 ч. В меньших количествах (5—10% общей дозы) выводится с желчью в кишечник, где происходит частичное обратное всасывание, что способствует длительной циркуляции активного вещества в организме. Выведение через кишечник — 20—50%.

## Показания

- Урогенитальные инфекции: уретрит, хламидиоз, цервицит.
- Угревая сыпь.
- Глазные инфекции (конъюнктивит, трахома).
- Актиномикоз.
- Кишечный амебиаз, иерсиниоз.
- Сибирская язва.
- Бруцеллез.
- Лептоспироз.
- Бартонеллез.
- Венерические заболевания (мягкий шанкр, паховая гранулема, венерическая лимфогранулема, сифилис).
- Фрамбезия.
- Лайм-боррелиоз.
- Холера.
- Чума.

- Риккетсиозы (пситтакоз, везикулезный риккетсиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф, возвратный тиф).
- Туляремия.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают, запивая большим количеством жидкости.

Средние дозы по 250—500 мг 4 р/сут или по 0,5—1 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 4 г.

**Детям старше 8 лет** — по 6,25—12,5 мг/кг каждые 6 ч или по 12,5—25 мг/кг каждые 12 ч.

**Продолжительность** зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Лейкопения.
- Беременность (II—III триместр).
- Кормление грудью.
- Прием внутрь противопоказан детям в возрасте до 8 лет.
- Наружное применение противопоказано детям в возрасте до 11 лет.

### Предостережения, контроль за терапией

- При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек, печени, органов кроветворения.
- Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.
- Прием в период развития зубов может стать причиной длительного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.
- Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы В и К, пивные дрожжи.

- Не рекомендуется применять наружно при глубоких или колотых ранах, тяжелых ожогах.
- Лекарственную форму для наружного применения не следует применять в офтальмологии. В таких случаях используют 1% глазную мазь.

### Во время лечения избегать:

- длительной инсоляции (в связи с возможным развитием фотосенсибилизации).

### С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- анорексия;
- рвота;
- диарея;
- тошнота;
- глоссит;
- эзофагит;
- гастрит;
- изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки;
- гипертрофия сосочков языка;
- дисфагия;
- гепатотоксическое действие;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- панкреатит;
- кишечный дисбактериоз;
- гипербилирубинемия.

#### Со стороны ЦНС:

- повышение внутричерепного давления;
- головокружение или неустойчивость.

#### Со стороны системы кроветворения:

- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопения;
- нейтропения.

#### Со стороны мочевыводящей системы:

- азотемия;
- гиперкреатининемия.

#### Аллергические реакции:

- макулопапулезная сыпь;
- гиперемия кожи;
- ангионевротический отек;

- анафилактические реакции;
- лекарственная СКВ.

При наружном применении — раздражение в области нанесения — жжение, гиперемия кожи, отечность.

#### Фотосенсибилизация.

#### Другие реакции:

- кандидоз;
- гиповитаминоз В;
- изменение цвета зубной эмали у детей.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий, магний, кальций	Уменьшение всасывания тетрациклина
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс) <sup>1</sup>
Препараты железа	Уменьшение всасывания тетрациклина
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и повышение риска развития кровотечений "прорыва"
Колестирамин	Уменьшение всасывания тетрациклина
Ретинол	Риск повышения внутричерепного давления
Химотрипсин	Повышает концентрацию и продолжительность циркуляции тетрациклина в организме

<sup>1</sup> Требуется снижение дозы непрямых антикоагулянтов

### Синонимы

Имекс (Россия)

## Трамадол (Tramadol)

Опиоиды

### Формы выпуска

Капли для приема внутрь 100 мг/мл

Капс. 50 мг

Капс. ретард 50 мг; 100 мг; 150 мг; 200 мг

Р-р д/ин. 5%; 50 мг/мл; 100 мг/2 мл

Р-р для приема внутрь 100 мг/мл

Супп. рект. 100 мг

Табл. 50 мг; 100 мг

Табл., п.о., 50 мг; 100 мг; 150 мг; 200 мг

Табл., п.о., ретард 100 мг

Табл. раствор. 50 мг

Табл. ретард 100 мг; 150 мг; 200 мг

Табл. шип. 50 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Опиоидный анальгетик (синтетический), агонист опиоидных рецепторов с моноаминергическим компонентом, производное циклогексанола. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, хорошо растворимый в воде и этаноле.

Представляет рацемическую смесь правовращающего (+) и левовращающего (—) изомеров, каждый из которых проявляет отличное от другого рецепторное сродство: (+) трамадол — селективный агонист опиоидных мю-рецепторов, а также избирательно тормозит обратный нейрональный захват серотонина; (—) трамадол тормозит обратный нейрональный захват норадреналина. Моно-О-дезметилтрамадол (M1) также селективно стимулирует опиоидные мю-рецепторы.

### Механизм действия

Имеет смешанный механизм действия — опиоидный + неопиоидный. Активирует опиоидные рецепторы (в основном мю-рецепторы), но сродство к ним у трамадола значительно меньше (в 6000 раз), чем у морфина (см.). Также на супраспинальном уровне угнетает нейрональный захват серотонина и норадреналина, что приводит к усилению нисходящих тормозных моноаминергических влияний на

передачу болевых стимулов на уровне спинного мозга. Замедляет разрушение катехоламинов, стабилизирует их содержание в мозге.

## Основные эффекты

- Аналгетическое действие развивается через 15—30 мин после приема внутрь и продолжается до 6 ч (обычно 3—5 ч). Аналгетическая активность в 5—10 раз меньше, чем у морфина. Уступает ему по аналгетической эффективности.
- В средних терапевтических дозах существенно не угнетает дыхание и гемодинамику, не изменяет давления в легочной артерии, незначительно замедляет перистальтику кишечника, не вызывая при этом запоров, практически не изменяет моторику моче- и желчевыводящих путей.
- Оказывает некоторое противокашлевое и седативное действие, возбуждает хеморецепторную триггерную зону (см. "Домперидон"), центры глазодвигательных нервов.
- При продолжительном применении возможно развитие толерантности. Имеет минимальный наркогенный потенциал.

## Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ (90%), **биодоступность** — 68% при приеме внутрь (увеличивается при многократном применении), 70% — при ректальном приеме, при в/м введении — 100%.

$C_{\max}$  после приема внутрь таблеток достигается в плазме через 2 ч, при приеме капель — через 1 ч, при в/м введении — через 45 мин, М1 через — 3 ч. **Проникает** через ГЭБ и плаценту, 0,1% выделяется с грудным молоком. **Объем распределения** — 203 л при в/в введении и 306 л — при пероральном применении. **Связывается** с белками плазмы на 20%.

В печени **метаболизируется** путем N- и O- деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Выявлено 11 метаболитов, из которых только М1 обладает фармакологической активностью (в 2—4 раза активнее трамадола).

$T_{1/2}$  во второй фазе составляет 6 ч (трамадол) и 7,9 ч (М1); у пациентов старше 75 лет — 7,4 ч (трамадол); при циррозе печени —  $13,3 \pm 4,9$  ч (трамадол),  $18,5 \pm 9,4$  ч (М1), в тяжелых случаях —  $22,3$  ч и 36 ч соответственно; при ХПН (КК менее 5 мл/мин) —  $11 \pm 3,2$  ч (трамадол),  $16,9 \pm 3$  ч (М1), в тяжелых случаях —  $19,5$  ч и  $43,2$  ч соответственно.

**Выводится** в основном почками (25–35% в неизменном виде), средний показатель почечного выведения — 90%. Около 10% выводится с желчью.

## Показания

- Болевой синдром умеренной интенсивности, в том числе воспалительного, травматического, сосудистого происхождения.
- Обезболивание при проведении болезненных диагностических или терапевтических мероприятий.

## Способ применения и дозы

**Внутрь:** для однократного применения взрослым и детям старше 14 лет назначают в дозе по 0,05 г с небольшим количеством жидкости или 20 капель раствора, а также каплей для приема внутрь с небольшим количеством жидкости или на сахаре. Через 30—60 мин можно повторить прием в той же дозе, но не более 8 доз в сутки.

Таблетки ретард — принимают по 0,1—0,2 г каждые 12 ч. Суточная доза — 0,4 г (в исключительных случаях, например у онкологических больных, возможно сокращение интервала до 6 ч и увеличение суточной дозы).

**Ректально** в дозе 0,1 г; кратность приема — до 4 р/сут.

**В/в** медленно, **п/к** или **в/м** — в дозе 0,05—0,1 г. Если эффект недостаточен, через 20—30 мин в случае в/в введения можно продолжить инфузию со скоростью 12 мг/ч или дополнительно назначить внутрь. Суточная доза — 0,4 г.

Детям в возрасте старше 1 года следует принимать внутрь только капли или вводить парентерально (в/в, в/м, п/к) в дозе 1—2 мг/кг. Суточная доза — 4—8 мг/кг; 1 капля содержит 2,5 мг.

Лицам пожилого возраста и больным с почечной недостаточностью необходимо индивидуальное дозирование (возможно удлинение  $T_{1/2}$ ). При КК менее 30 мл/мин и у больных с печеночной недостаточностью необходим 12-часовой интервал между приемом очередных доз препарата.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Состояния, сопровождающиеся угнетением дыхания или выраженным угнетением ЦНС (отравление алкоголем, снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, психотропными веществами и др.).
- Беременность.
- Период лактации (в случае длительного применения).
- Детский возраст (до 1 года — для парентерального введения; до 14 лет — для приема внутрь таблеток и капсул).
- Прием ингибиторов МАО.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (КК менее 10 мл/мин).

### Предостережения, контроль за терапией

- Не применяют для терапии синдрома отмены наркотических веществ.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально

опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

- Не следует одновременно употреблять этанол.
- В случае разового приема нет необходимости прерывать кормление грудью.

#### Следует с осторожностью назначать:

- при наркомании;
- при спутанности сознания, внутричерепной гипертензии, черепно-мозговой травме;
- при судорожном синдроме (церебрального генеза);
- у больных на фоне болей в брюшной полости неясного генеза.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- сухость во рту, затруднение при глотании;
- тошнота, рвота;
- метеоризм;
- абдоминальная боль;
- запор или диарея.

#### Со стороны нервной системы:

- головокружение, головная боль;
- слабость, утомляемость, заторможенность, парадоксальная стимуляция ЦНС (нервозность, агитация, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации);
- сонливость, нарушения сна, спутанность сознания, нарушение координации движения;
- судороги центрального генеза (при в/в введении в высоких дозах или при одновременном назначении с рядом антидепрессантов);
- депрессия;
- нарушение когнитивных функций, в т.ч. амнезия;
- парестезии.

**Со стороны ССС:**

- снижение АД, тахикардия, ортостатическая гипотензия, коллапс.

**Со стороны дыхательной системы:**

- возможно угнетение дыхания (в высоких дозах, особенно при в/в введении);
- диспноэ.

**Со стороны мочевыделительной системы:**

- затруднение мочеиспускания;
- дизурия.

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- зуд;
- буллезная сыпь.

**Со стороны органов чувств:**

- нарушение зрения, вкуса.

**Другие эффекты:**

- потливость;
- нарушение менструального цикла;
- при длительном применении — лекарственная зависимость;
- при резкой отмене — “синдром отмены”.

**Передозировка**

**Симптомы:** холодный липкий пот, спутанность сознания, брадикардия, миоз, рвота, коллапс, судороги, депрессия дыхательного центра (вплоть до апноэ), кома.

**Лечение:** обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание дыхания и деятельности ССС. Опиатоподобные эффекты могут быть купированы налоксоном, судороги — бензодиазепином. Следует помнить, что налоксон — слабый антидот.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Анксиолитики	Усиление анальгетического эффекта Повышение риска развития судорог
Индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, барбитураты)	Уменьшение анальгетического эффекта и длительности действия

Группы и ЛС	Результат
ЛС, оказывающие угнетающее влияние на ЦНС, в т.ч. спирт этиловый	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Трициклические антидепрессанты	Повышение риска развития судорог
Диазепам р-р	Фармацевтически несовместим
Диклофенак р-р	Фармацевтически несовместим
Индометацин р-р	Фармацевтически несовместим
Нитроглицерин р-р	Фармацевтически несовместим
Фенилбутазон р-р	Фармацевтически несовместим
Флуниразепам р-р	Фармацевтически несовместим
Сертралин	Повышение риска развития судорог
Флуоксетин	Повышение риска развития судорог
Хинидин	Повышение плазменной концентрации трамадола и снижение таковой М1 за счет конкурентного ингибирования изоэнзима CYP2D6

**Синонимы**

Адамон лонг 50 (Германия), Адамон лонг 100 (Германия), Адамон лонг 150 (Германия), Адамон лонг 200 (Германия), Маброн (Кипр), Синтрадон (Югославия), Традол (Индия), Трамадол (Германия), Трамадол (Польша), Трамадол (Россия), Трамадол (Словения), Трамадол (Швейцария), Трамадол (Югославия), Трамадол Ланнахер (Австрия), Трамадол Никомед (Бельгия), Трамадол ретард (Словения), Трамадол Стада международный (Германия), Трамадола таблетки 0,1 г (Россия), Трамадол-Акри (Россия), Трамадол-Акри капсулы (Россия), Трамадол-М (Украина), Трамадол-Ратиофарм (Германия), Трамадол-Словакофарма (Словацкая Республика), Трамал (Германия), Трамал (Польша), Трамал (Россия), Трамал (Чешская Республика), Трамал (Югославия), Трамал 50 (Чешская Республика), Трамал 100 (Чешская

Республика), Трамал ретард (Польша), Трамал ретард (Германия), Трамал ретард 100 (Чешская Республика), Трамал свечи 0,1 г (Россия), Трамолин (Россия), Трамалгин (Украина)

## Транексамовая кислота (Tranexamic acid)

Средства, повышающие свертываемость крови

### Формы выпуска

*Р-р д/ин. 50 мг/мл; 500 мг/5 мл*

*Р-р д/инф. 500 мг/5 мл*

*Р-р для приема внутрь 1 г/10 мл*

*Табл. 250 мг*

*Табл., п.о., 250 мг; 500 мг*

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Гемостатик, антифибринолитическое средство; аналог аминокaproновой кислоты (см.). Водный раствор имеет рН 6,5—7,5.

### Механизм действия

Конкурентно ингибирует активатор плазминогена (профибринолизина) и оказывает угнетающее действие (в более высоких дозах) на плазмин (фибринолизин).

### Основные эффекты

- За счет подавления образования кининов и ряда других веществ оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие.
- Удлиняет тромбиновое время.
- Эффективнее аминокaproновой кислоты (см.) и действует более длительно.

### Фармакокинетика

**Абсорбция** из ЖКТ при пероральном приеме доз в диапазоне 0,5—2 г — 30—

50%.  $C_{\max}$  при приеме внутрь 0,5, 1 и 2 г достигается через 3 ч и составляет 5, 8 и 15 мкг/мл соответственно. Связь с белками (профибринолизин) — менее 3%.

**Распределяется** в тканях относительно равномерно (исключение — СМЖ, где концентрация — 1/10 от плазменной); проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко (около 1% концентрации в плазме матери). Обнаруживается в семенной жидкости, где ингибирует фибринолитическую активность, но не влияет на миграцию сперматозоидов. Начальный объем распределения — 9—12 л. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется 17 ч, в плазме — до 7—8 ч.

**Метаболизируется** незначительная часть. Кривая концентрация — время имеет трехфазную форму с  $T_{1/2}$  в конечной фазе — 2 ч. Общий почечный клиренс равен плазменному (7 л/ч). **Выводится** почками (основной путь — гломерулярная фильтрация) — более 95% в неизменном виде в течение первых 12 ч.

Метаболизируется с образованием двух метаболитов: N-ацетилированное и дезаминированное производные. При нарушенной функции почек существует риск кумуляции транексамовой кислоты.

### Показания

- Кровотечения или риск кровотечений на фоне гиперфибринолиза (злокачественные новообразования поджелудочной железы, заболевания печени и др.; предшествующая терапия стрептокиназой, желудочно-кишечные кровотечения и др.).
- Воспалительные заболевания (стоматит, афтозный стоматит).

### Другие показания:

- кровотечения или риск кровотечений на фоне злокачественных новообразо-

ваний предстательной железы, операций на органах грудной клетки, после родовые кровотечения, ручное отделение последа, лейкоз;

- маточные (в т.ч. меноррагии), носовые кровотечения, гематурия, кровотечения после простатэктомии, конизации шейки матки по поводу карциномы, экстракции зуба у больных геморрагическим диатезом;
- наследственный ангионевротический отек, аллергические заболевания (экзема, аллергический дерматит, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь), воспалительные заболевания (тонзиллит, фарингит, ларингит).

### Способ применения и дозы

**Внутрь** (вне зависимости от приема пищи) по 250—500 мг 3—4 раза в день.

**В/в** медленно вводят по 10—15 мл. Максимальная суточная доза — 2 г. Не посредственно перед в/в введением разводят в стандартных инфузионных растворах.

В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при концентрации креатинина в крови 120—250 мкмоль/л — по 15 мг/кг, 2 р/сут; при концентрации креатинина в крови 250—500 мкмоль — в той же разовой дозе 1 р/сут; при концентрации креатинина в крови более 500 мкмоль/л — 7,5 мг/кг 1 р/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Субарахноидальное кровоизлияние.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тромбофилические состояния (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда).
- Нарушения цветового зрения.
- Беременность.

### Предостережения, контроль за терапией

При в/в введении лечение проводят под контролем коагулограммы.

#### С осторожностью следует назначать:

- в сочетании с тканевыми гемостатиками, гемокоагулазой (в больших дозах), гепарином.
- При почечной недостаточности (в зависимости от степени повышения креатинина сыворотки) уменьшают дозу и кратность введения.
- В ходе и после лечения в течение нескольких дней необходимо наблюдение офтальмолога с проверкой остроты, полей и цветового зрения, осмотром глазного дна.
- При лечении гематурии почечного генеза возрастает риск механической анурии в результате образования сгустка в уретре.

### Побочные эффекты

Наблюдаются в основном при в/в введении.

#### Со стороны ЖКТ:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- слабость;
- сонливость.

#### Со стороны ССС:

- тахикардия;
- боли в грудной клетке;
- артериальная гипотензия (при быстром в/в введении).

#### Другие эффекты:

- кожные аллергические реакции;
- нарушение цветового зрения.

### Взаимодействие

Местно можно применять совместно с фибринными пленками, тромбином и



другими гемостатиками. См. также "Аминокапроновая кислота".

Группы и ЛС	Результат
Антибактериальные ЛС (пенициллины, тетрациклины)	В растворе реагирует с этими препаратами (фармацевтически несовместима)
Препараты крови	В растворе реагирует с этими препаратами (фармацевтически несовместима)
Дезоксиэпинефрина гидрохлорид	Несовместима
Диазепам	Несовместима
Дипиридамол	Несовместима
Метармина битартрат	Несовместима
Норадреналина битартрат	Несовместима
Урокиназа	Несовместима

## Синонимы

Цикло-Ф (Швеция)

## Тримеперидин (Trimeperidine)

Опиоиды

## Формы выпуска

Р-р д/ин. 1%; 2%

Табл. 0,025 г

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Опиоидный анальгетик, агонист опиоидных рецепторов, производное пиперидина.

## Механизм действия

Имеет аналогичный с морфином (см.) спектр рецепторного действия, уступает ему по анальгетической активности в 2—4 раза.

## Основные эффекты

- Оказывает анальгетическое (более слабое и короткое, чем морфин), противо-

шоковое и легкое снотворное действие. Несколько меньше, чем морфин, угнетает дыхательный центр и возбуждает центры блуждающих нервов. Реже вызывает тошноту и рвоту, оказывает или умеренное спазмолитическое действие (бронхи, мочеточники), или менее выражено повышает тонус гладкомышечных органов (кишечник, желчные пути), поэтому реже вызывает запор и задержку мочеиспускания. Способствует раскрытию шейки матки во время родов, несколько повышает тонус и усиливает сокращения миометрия.

- При парентеральном введении обезболивающее действие развивается через 10—20 мин. Продолжительность действия составляет 2—4 ч и более. При приеме внутрь анальгезирующий эффект в 1,5—2 раза слабее, чем при парентеральном введении.

## Фармакокинетика

**Абсорбция** быстрая при любом пути введения. После приема внутрь  $C_{\max}$  достигается через 1—2 ч. После в/в введения наблюдается быстрое снижение содержания в плазме и через 2 ч определяется лишь следовое количество. **Связывается** с белками плазмы на 40%. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко.

**Метаболизируется** в печени путем гидролиза с образованием меперидиновой и нормеперидиновой кислот с последующей конъюгацией. **Выводится** почками (в небольшом количестве в неизмененном виде).

## Показания

- Болевой синдром (сильной и средней интенсивности): послеоперационная боль, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перфорация пищевода, хронический панкреатит,

печеночная колика, паранефрит, инородные тела прямой кишки.

- Боль у онкологических больных.
- Подготовка к операции (премедикация), при необходимости — как анальгетический компонент общей анестезии.

#### **Другие показания:**

- болевой синдром сильной и средней интенсивности (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перфорация пищевода, хронический панкреатит, почечная колика, паранефрит, острая дизурия, инородные тела мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, парафимоз, приапизм, острый простатит, острый приступ глаукомы, каузалгия, острые невриты, пояснично-крестцовый радикулит, острый везикулит, таламический синдром, ожоги, травмы, протрузия межпозвоночного диска, послеоперационный период);
- роды (обезболивание у рожениц и стимуляция);
- острая левожелудочковая недостаточность, отек легких, кардиогенный шок.

#### **Способ применения и дозы**

**П/к, в/м и в экстренных случаях в/в.** Взрослым вводят 10—40 мг (1 мл 1% раствора — 2 мл 2% раствора).

**Внутрь** назначают по 25—50 мг.

Во время общей анестезии дробными дозами вводят в/в по 3—10 мг.

Детям старше 2,5 лет назначают внутрь или парентерально в дозах (в зависимости от возраста) 3—10 мг.

При болях, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры (печеночная, почечная, кишечная колика), тримеперидин следует комбинировать с атропиноподобными и спазмолитическими средствами при тщательном контроле состояния больного.

Для премедикации перед наркозом вводят п/к или в/м 20—30 мг вместе с атропином (0,5 мг) за 30—45 мин до операции.

Для обезболивания родов препарат вводят п/к или в/м в дозах 20—40 мг при раскрытии зева на 3—4 см и при удовлетворительном состоянии плода. Последнюю дозу препарата вводят за 30—60 мин до родоразрешения (во избежание наркотической депрессии новорожденного).

Высшие дозы для взрослых: внутрь — разовая 50 мг, суточная — 200 мг, парентерально: разовая — 40 мг, суточная — 160 мг.

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Депрессия дыхательного центра.
- Кахексия.
- Детский возраст (до 2,5 лет).
- Старческий возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

#### **Предостережения, контроль за терапией**

- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

- Не допускать употребления этанола.

#### **Следует с осторожностью назначать:**

- при дыхательной недостаточности;
- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при гипотиреозе;
- при надпочечниковой недостаточности;
- при угнетении ЦНС, черепно-мозговой травме с психозом;
- при ДГПЖ, стриктуре мочеиспускательного канала;
- при алкоголизме;
- пациентам пожилого возраста.

**Побочные эффекты****Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- депрессия;
- головокружение;
- слабость;
- сонливость;
- заторможенность;
- угнетение дыхательного центра;
- замедление скорости психомоторных реакций;
- эйфория;
- дезориентация.

**Другие эффекты:**

- снижение АД;
- одышка;
- потливость;
- аллергические реакции;
- привыкание, лекарственная зависимость.

**Передозировка**

**Симптомы:** тошнота, рвота, сонливость, выраженный миоз.

**Лечение:** промывание желудка, налоксон.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Анксиолитики	Усиление угнетения ЦНС
Антипсихотические ЛС фенотиазинового ряда	Усиление угнетения ЦНС
Седативные ЛС	Усиление угнетения ЦНС
Снотворные ЛС	Усиление угнетения ЦНС
ЛС для общей анестезии	Усиление угнетения ЦНС
Налоксон	Восстановление дыхания и устранение анальгезии после применения тримеперидина
Этанол	Усиление угнетения ЦНС

**Синонимы**

Промедол (Россия), Промедола раствор в шприц-тюбиках (Россия), Промедола раствор для инъекций 1% (Россия), Промедола раствор для инъекций 2% (Беларусь), Промедола таблетки 0,025 г (Россия)

## У

	<b>Ультоп</b> <b>(Ultop)</b>
	<b>KRKA (Словения)</b>
	Омепразол (Omeprazole)
Противоязвенные ЛС. Ингибиторы протонной помпы	

**Формы выпуска**

14 капс. по 20 мг

**Механизм действия**

Ингибирует фермент  $H^+-K^+-ATP$ -азу в париетальных клетках желудка, снижает уровень базальной и стимулированной секреции.

**Фармакокинетика**

**Абсорбируется** в ЖКТ; пик концентрации в плазме — через 0,5—1 ч. **Биодоступность** — 40%. Связь с белками плазмы — на 90—95%. После однократного приема действие наступает в течение первого часа и продолжается на протяжении 24 ч, максимальный эффект — через 2 ч. После отмены препарата активность восстанавливается через 3 сут.

**Показания**

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Эрозивно-язвенные поражения, связанные с приемом НПВС.
- Синдром Золлингера—Эллисона.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, утром, натощак.

**Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки:** 20 мг 2—4 нед.

**Язвенная болезнь желудка, эрозивно-язвенный эзофагит:** 20—40 мг 4—8 нед.

**В схемах эрадикации *Helicobacter pylori*:** 20 мг 2 р/сут 7 дней в сочетании с антибактериальными средствами.

**Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки:** 20 мг/сут.

**Противорецидивное лечение рефлюкс-эзофагита:** 20 мг до 6 мес.

**Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, вызванное НПВС:** 20 мг 4—8 нед.

**Синдром Золлингера—Эллисона:** доза подбирается индивидуально.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к омепразолу и другим компонентам препарата.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

**Побочные эффекты**

В редких случаях могут возникать: тошнота, диарея, запор, боль в животе, метеоризм, сухость во рту, нарушения вкуса, стоматит, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в плазме крови, головная боль, головокружение.

**Передозировка**

**Симптомы:** нарушение зрения, сонливость, возбуждение, головная боль, повышение потоотделения, сухость во рту, тошнота, тахикардия.

**Лечение:** симптоматическое.

## Взаимодействие

Замедляет элиминацию диазепамов, фенитоина, непрямых антикоагулянтов; всасывание кетоконазола, ампициллина, препаратов железа.

Усиливается всасывание кларитромицина.

**Регистрационное удостоверение:**  
**П № 014514/01-2002 от 10.11.2002**

## Урсодеоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid)

Гепатопротекторы

### Формы выпуска

Капс. 250 мг

Сусп. 250 мг / 5 мл

Табл. 100 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Гепатопротекторное и холелитолитическое средство, препарат желчной кислоты, производное холановой кислоты. Белый или слегка желтоватый порошок; практически нерастворим в воде.

### Механизм действия

Встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает гепатоцит от повреждающего действия солей желчных кислот, снижая таким образом их цитотоксический эффект. При холестазе активирует кальций-зависимую альфа-протеиназу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает токсичную концентрацию желчных кислот (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.). Конкурентно ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их "фракци-

онный" оборот при кишечно-печеночной циркуляции, индуцирует желчеобразование, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Экранирует неполярные желчные кислоты (хенодезоксихолевую), благодаря чему формируются смешанные (нетоксичные) мицеллы. Снижает насыщение желчи холестерином путем уменьшения его синтеза и секреции в печени и всасывания в кишечнике; вымывает холестерин из желчных конкрементов с их растворением.

### Основные эффекты

- Оказывает гепатопротекторное, желчегонное, холелитолитическое, гипохолестеринемическое и некоторое иммуномодулирующее действие.
- Повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Уменьшает литогенность желчи, увеличивает в ней содержание желчных кислот, вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых желчных камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней.
- Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов гистосовместимости HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов, подавляет активность иммуноглобулинов (в первую очередь IgM).

## Фармакокинетика

**Абсорбция** из тонкой кишки высокая (около 90%). **Проникает** через плацетарный барьер. Концентрация при приеме внутрь 500 мг через 30, 60, 90 мин составляет 3,8; 5,5 и 3,7 ммоль/л соответственно.  $C_{\max}$  достигается через 1—3 ч. **Связывание** с белками плазмы на 96—99%.

**Метаболизируется** в печени (уже при первом прохождении через печень), превращаясь в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. **Выводится** на 50—70% через кишечник. Незначительное количество невсосавшейся урсодеоксихолевой кислоты поступает в толстый кишечник, где подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование); образующаяся литохолевая кислота частично всасывается из толстой кишки, но сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфолитохолилглицинового или сульфолитохолилтауринового конъюгата.

## Показания

- Неосложненная желчнокаменная болезнь (растворение холестеринаовых желчных камней в желчном пузыре, при невозможности их удаления хирургическим или эндоскопическим методом).
- Хронический описторхоз.
- Первичный билиарный цирроз печени.
- Первичный склерозирующий холангит.
- Хронический активный гепатит, хронический аутоиммунный гепатит (атипичные формы), неалкогольный стеатогепатит, острый и хронический вирусный гепатит, алкогольный гепатоз, острый гепатит, хронический активный гепатит с холестатическим синдромом.
- Токсические поражения печени (алкогольные, лекарственные).
- Атрезия внутрипеченочных желчных путей.
- Холестаз при парентеральном питании.
- Билиарный рефлюкс-эзофагит, дискинезия желчевыводящих путей, врожденная атрезия желчного протока.
- Патология печени на фоне муковисцидоза.
- Билиарный диспепсический синдром (при холецистопатии и дискинезии желчевыводящих путей).
- Неонатальные холестазы; холестазы новорожденных, связанные с полным парентеральным питанием.
- Профилактика поражений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.
- Профилактика образования желчных конкрементов у больных с ожирением во время быстрой потери массы тела.

## Способ применения и дозы

**Внутрь** принимают не разжевывая, с пищей; при желчнокаменной болезни — 1 раз перед сном, при заболеваниях печени — 2—3 р/сут по 10 мг/кг/сут (2—5 капсул), запивая достаточным количеством воды.

Для профилактики повторного холелитиаза принимают 300 мг 2 р/сут в течение нескольких мес после растворения камней.

Для лечения билиарного рефлюкс-гастрита и билиарного рефлюкс-эзофагита — по 250 мг перед сном, не разжевывая. Курс лечения — от 10—14 дней до 6 мес, при необходимости — до 2 лет.

Острый и хронический вирусный гепатиты, токсические поражения печени (алкогольные, лекарственные), первичный билиарный цирроз печени — 8—12 мг/кг/сут.

Желчнокаменная болезнь, хронический описторхоз — 10—15 мг/кг/сут.

Первичный склерозирующий холангит — 12—15 мг/кг/сут.

Хронический аутоиммунный гепатит (атипичные формы), неалкогольный стеатогепатит — 13—15 мг/кг/сут.

Патология печени на фоне муковисцидоза — 20 мг/кг/сут.

Неонатальные холестазы — 30—40 мг/кг/сут. Холестазы новорожденных, связанные с полным парентеральным питанием, — до 45 мг/кг/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни.
- Нефункционирующий желчный пузырь.
- Желчно-желудочно-кишечный свищ.
- Хронический гепатит.
- Воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки.
- Цирроз печени в стадии декомпенсации.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Панкреатит.
- Обтурация желчевыводящих путей.
- Острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, эмпиема желчного пузыря; острый холецистит и острый холангит неинфекционного генеза.
- Беременность.
- Период лактации.

### Предостережения, контроль за терапией

- Для успешного растворения необходимо, чтобы камни были чисто холестериновые, размером не более 15—20 мм, желчный пузырь заполнен камнями не более чем на половину, а желчевыводящие пути должны полностью сохранять свою функцию.

- При назначении с целью растворения желчных камней необходим ежедневный контроль активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и концентрации билирубина; следует проводить холецистографию каждые 4 нед в первые 3 мес лечения, в дальнейшем — каждые 3 мес. Контроль эффективности лечения проводить с помощью УЗИ каждые 6 мес в течение первого года терапии.
- При сохранении указанных выше повышенных показателей препарат следует отменить.
- После полного растворения конкрементов рекомендуется продолжать применение в течение по крайней мере 3 мес для того, чтобы способствовать растворению остатков конкрементов, размеры которых слишком малы для их обнаружения.
- Если в течение 6—12 мес после начала терапии частичного растворения конкрементов не произошло, маловероятно, что лечение будет эффективным.
- Обнаружение во время лечения неvisualизируемого желчного пузыря является свидетельством того, что полного растворения конкрементов не произошло и лечение следует прекратить.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- диарея (может быть дозозависимой);
- редко: кальцинирование желчных камней;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- запор;
- тошнота;
- рвота.

#### Со стороны ЦНС:

- головокружение.

**Со стороны кожных покровов:**

- редко: алопеция;
- обострение ранее имевшегося псориаза.

**Другие эффекты:**

- редко: аллергические реакции;
- боль в спине.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и ионообменные смолы (колестирамин и др.)	Снижение абсорбции препарата
Гиполипидемические средства (особенно клофибрат), эстрогены, прогестины, неомицин	Уменьшение способности растворять холестериновые желчные конкременты за счет увеличения насыщения желчи холестерином

**Синонимы**

Урсофальк (Германия), Урсосан (Чешская республика).

 <b>Урсофальк® (Ursofalk®)</b> Dr. Falk (Германия)
Урсodeоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid)
Гепатопротекторы. Другие гиполипидемические ЛС. Желчегонные ЛС и препараты желчи

**Формы выпуска и состав**

1 капсула содержит урсodeоксихолевой кислоты 250 мг; в блистере 25 шт., в коробке 2 или 4 блистера, или в блистере 10 шт., в коробке 1 блистер.

5 мл суспензии (1 мерная ложка) — 250 мг; во флаконах по 250 мл, в коробке 1 или 2 флакона, в комплекте с мерной ложкой.

**Показания**

- Первичный билиарный цирроз.
- Первичный склерозирующий холангит.

- Хронические гепатиты различной этиологии с признаками холестаза.
- Холестериновые желчные камни в желчном пузыре.
- Билиарный рефлюкс-гастрит.
- Билиарный рефлюкс-эзофагит.
- Муковисцидоз (кистозный фиброз печени).
- Токсические и алкогольные поражения печени.
- Цирроз печени.
- Внутрпеченочный холестаз беременных.
- Холестатические заболевания печени у детей (в том числе атрезия желчных протоков).
- Холестаз после трансплантации печени.
- Холестаз при парентеральном питании.
- Дискинезии желчевыводящих путей.
- Острый гепатит.
- Профилактика поражений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.

**Способ применения и дозы**

**Внутрь** (капс. не разжевывая) при лечении желчнокаменной болезни 1 р/сут перед сном; при заболеваниях печени — 2—3 р/сут.

**Хронические заболевания печени, холестериновые желчные камни:** непрерывно в течение длительного времени (от нескольких мес до нескольких лет) в суточной дозе — от 10 мг/кг (2—5 капс. или 10—25 мл суспензии соответственно) до 12—15 мг/кг.

**Билиарный рефлюкс-гастрит:** 250 мг/сут (1 капс. или 5 мл суспензии); курс — 10—14 дней.

**Первичный билиарный цирроз:** 10—15 мг/кг/сут (при необходимости — до 20 мг/кг) в течение 6—24 мес (до нескольких лет).

**Первичный склерозирующий холангит:** 12—15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в течение 6—24 мес (до нескольких лет).



Муковисцидоз (кистозный фиброз): до 20—30 мг/кг/сут в течение 6—24 мес и более. Токсические и алкогольные поражения печени: 10—15 мг/кг/сут в течение 6—12 мес и более.

### **Противопоказания**

- Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков.

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Имеются опубликованные данные о применении препарата во время беременности. Данных о проникновении в грудное молоко нет.

### **Предостережения, контроль за терапией**

При желчнокаменной болезни контроль эффективности лечения осуществляется каждые 6 мес путем проведения рентгенологического и ультразвукового исследова-

ния желчевыводящих путей с целью профилактики рецидивов холелитиаза. Лечение необходимо продолжать еще несколько мес после растворения желчных камней. При холестатических заболеваниях печени следует периодически определять активность трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

### **Побочные эффекты**

В отдельных случаях — диарея, кальцинирование желчных камней.

### **Взаимодействие**

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие гидроксид алюминия, связывают урсодеоксихолевую кислоту в кишечнике, препятствуют ее всасыванию и ослабляют эффективность (одновременный прием нецелесообразен).

### **Регистрационное удостоверение:**

**№ 014714/01-2003 от 11.02.2003**



## Фамотидин (Famotidine)

Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов

### Формы выпуска

Табл. 20 мг; 40 мг

Табл., п.о., 20 мг; 40 мг

Пор. лиоф. д/ин. 20 мг

### Механизм действия

Подавляет базальную и стимулированную продукцию соляной кислоты гистамином, гастрином и ацетилхолином. Одновременно со снижением продукции соляной кислоты и увеличением pH снижается и активность пепсина.

Усиливает защитные механизмы слизистой оболочки желудка и способствует заживлению, связанных с воздействием соляной кислоты ее повреждений (в т.ч. прекращению желудочно-кишечных кровотечений и рубцеванию стрессовых язв), путем увеличения образования желудочной слизи, содержания в ней гликопротеинов, стимуляции секреции гидрокарбоната слизистой оболочкой желудка, эндогенного синтеза в ней простагландинов и скорости регенерации. Слабо ингибирует оксидазную систему цитохрома P450 в печени.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь не полностью **абсорбируется** из ЖКТ. **Биодоступность** составляет 40—45%, увеличивается при приеме с пищей и снижается на фоне приема антацидов. **Связывается** с белка-

ми плазмы на 15—20%.  $C_{\max}$  — 1—3 ч. Проникает в спинномозговую жидкость, через плацентарный барьер и в грудное молоко.

$T_{1/2}$  — 2,5—3,5 ч у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК — ниже 10 мл/мин) — до 20 ч (требуется коррекция дозы). 30—35% метаболизируется в печени с образованием S-оксида. **Выводится** почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. 25—30% дозы, принятой внутрь, и 65—70% введенной в/в, обнаруживается в моче в неизмененном виде.

### Показания

- НПВС-гастропатия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Гиперацидность желудочного сока.
- Изжога, связанная с гиперхлоргидрией.
- Симптоматические и стрессовые язвы ЖКТ.
- Эрозивный рефлюкс-эзофагит.
- Синдром Золлингера—Эллисона.
- Системный мастоцитоз.
- Полиэндокринный аденоматоз.
- Диспепсия с эпигастральными или загрудинными болями, возникающими в ночное время или связанными с приемом пищи.
- Профилактика рецидивов кровотечений в послеоперационном периоде, аспирации желудочного сока у пациентов, которым проводятся операции под общим наркозом (синдром Мендельсона), аспирационного пневмонита.

**Способ применения и дозы**

**В/в** по 12 мг 2—4 р/сут; струйно или капельно.

**Внутрь** по 20—40 мг 1—4 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 160 мг.

**Максимальная суточная доза:** 160 мг.

**Средняя суточная доза у детей:** 1—2 мг/кг.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

**Предостережения, контроль за терапией**

Перед началом лечения необходимо исключить наличие карциномы желудка, т.к. лечение фамотидином может маскировать ее симптомы.

**Во время лечения следует:**

- учитывать возможную маскировку симптомов и временное улучшение состояния у пациентов с раком желудка;
- учитывать возможное бактериальное поражение желудка с последующим распространением инфекции (при длительном лечении) у ослабленных пациентов, а также при стрессе;
- учитывать, что блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов могут противодействовать влиянию пентагастрина и гистамина на кислотообразующую функцию желудка, поэтому в течение 24 ч, предшествующих тесту, применять блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов не рекомендуется;
- учитывать, что фамотидин может быть причиной ложноотрицательного результата при проведении диагностических кожных проб для выявления аллергической кожной реакции немедленного типа (подавляют кожную реакцию на гистамин);
- избегать употребления продуктов питания, напитков и ЛС, вызывающих

раздражение слизистой оболочки желудка.

Отмену фамотидина следует производить постепенно (из-за возможности развития рецидивов заболевания).

**С осторожностью назначают:**

- пациентам с печеночной недостаточностью;
- при циррозе печени с портосистемной энцефалопатией (в анамнезе);
- при почечной недостаточности;
- в детском возрасте.

**Побочные эффекты**

**Со стороны ЖКТ:**

- сухость во рту;
- потеря аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- абдоминальные боли;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный гепатит;
- острый панкреатит.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение;
- спутанность сознания;
- галлюцинации.

**Аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожная сыпь;
- зуд;
- бронхоспазм;
- ангионевротический отек;
- анафилактический шок.

**Со стороны ССС:**

- снижение АД;
- брадикардия;
- АВ-блокада;
- при парентеральном введении — асистолия.

**Со стороны системы кроветворения:**

- лейкопения;
- тромбоцитопения;

- агранулоцитоз;
- панцитопения;
- гипоплазия;
- аплазия костного мозга.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгия;
- миалгия.

#### Со стороны органов чувств:

- нечеткость зрительного восприятия;
- парез аккомодации;
- звон в ушах.

#### Со стороны репродуктивной системы (при длительном приеме больших доз):

- гиперпролактинемия;
- гинекомастия;
- аменорея;
- снижение либидо.

#### Другие реакции:

- сухость кожи.

#### Местные реакции:

- раздражение в месте инъекции.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление абсорбции фамотидина (при одновременном применении перерыв между приемом антацидов и фамотидина должен быть не менее 1—2 ч)
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Угнетение метаболизма в печени
Миелодепрессирующие ЛС	Увеличение риска развития нейтропении
Непрямые антикоагулянты	Угнетение метаболизма в печени
Трициклические антидепрессанты	Угнетение метаболизма в печени
Аминофеназон	Угнетение метаболизма в печени
Амоксициллин	Увеличение всасывания амоксициллина
Буформин	Угнетение метаболизма в печени
Гексобарбитал	Угнетение метаболизма в печени
Глипизид	Угнетение метаболизма в печени

Группы и ЛС	Результат
Диазепам	Угнетение метаболизма в печени
Итраконазол	Уменьшение всасывания итраконазола
Кетоконазол	Уменьшение всасывания кетоконазола
Клавулановая кислота	Увеличение всасывания клавулановой кислоты
Кофеин	Угнетение метаболизма в печени
Лидокаин	Угнетение метаболизма в печени
Метопролол	Угнетение метаболизма в печени
Метронидазол	Угнетение метаболизма в печени
Пропранолол	Угнетение метаболизма в печени
Раствор декстрозы 4% и 5%	Фармацевтически совместим
Раствор натрия бикарбоната 4,2%	Фармацевтически совместим
Раствор натрия хлорида 0,9% и 0,18%	Фармацевтически совместим
Сукральфат	Замедление абсорбции фамотидина (при одновременном применении перерыв не менее 1—2 ч)
Теofilлин	Угнетение метаболизма в печени
Феназон	Угнетение метаболизма в печени
Фенитоин	Угнетение метаболизма в печени

### Синонимы

Антодин (Египет), Апо-Фамотидин (Канада), Блокацид (Индия), Гастросидин (Турция), Квамател (Венгрия), Лецедил (Югославия), Ульфамид (Словения), Ульцеран (Кипр), Фамонит (Индия), Фамосан (Македония), Фамосан (Чешская Республика), Фамотидин (Индия), Фамотидин (Испания), Фамотидин (Китай), Фамотидин (Македония), Фамотидин (Россия), Фамотидин (Югославия), Фамотидин-ICN (Россия), Фамотидин-ICN (США), Фамотидин-Акри (Россия), Фамотидин-Акри таблетки, покрытые оболочкой (Россия), Фамоцид (Индия)

 <p><b>Фестал®</b> <b>(Festal®)</b> Авентис Фарма</p>
Пищеварительные ферментные средства

### Формы выпуска и состав

20 и 100 драже. Одно драже содержит: панкреатин — 192 мг (липаза — 6000 ед. FIP, амилаза — 4500 ед. FIP, протеаза — 300 ед. FIP);

гемицеллюлаза — 50 мг;

экстракт бычьей желчи — 25 мг.

### Механизм действия и основные эффекты

Препарат компенсирует недостаточность секреторной функции поджелудочной железы и желчевыделительной функции печени. Амилаза, липаза и протеаза облегчают переваривание углеводов, жиров и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике. Гемицеллюлаза способствует расщеплению растительной клетчатки, что также улучшает процессы пищеварения и уменьшает образование газов в кишечнике. Экстракт желчи оказывает желчегонное действие, облегчает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов и способствует выделению липазы поджелудочной железой.

### Показания

- Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (при хроническом панкреатите, муковисцидозе и пр.).
- Хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени, желчного пузыря; состояния после их резекции или облучения, сопровождающиеся нарушениями переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии).

- Для улучшения переваривания пищи при погрешностях в питании, нарушении жевательной функции, вынужденной длительной иммобилизации, малоподвижном образе жизни.
- Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

### Способ применения и дозы

**Внутрь**, не разжевывая, во время или сразу после еды, запивая небольшим количеством жидкости, **взрослым** — по 1—2 драже 3 р/сут, **детям** — по назначению врача. Продолжительность лечения — от нескольких дней (при погрешностях в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

Перед рентгенологическим или ультразвуковым исследованием — по 2 драже 2—3 р/сут за 2—3 дня до исследования.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- Острый панкреатит.
- Обострение хронического панкреатита.
- Печеночная недостаточность.
- Гепатит.
- Механическая желтуха.
- Желчнокаменная болезнь.
- Эмпиема желчного пузыря.
- Кишечная непроходимость.

### Предостережения, контроль за терапией

- При беременности и кормлении грудью назначать только в случае крайней необходимости.
- При муковисцидозе назначать с осторожностью, так как доза должна соответствовать количеству и качеству потребляемой пищи.

### Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

- Тошнота.
- Диарея.
- Боли в животе.
- Снижение синтеза эндогенных желчных кислот.
- При длительном применении в высоких дозах возможны:
  - гиперурикозурия;
  - повышение уровня мочевого кислоты в плазме крови.
- У детей при применении высоких доз возможны:
  - перианальное раздражение;
  - раздражение слизистой оболочки полости рта.

### Взаимодействие

- Усиление всасывания ПАСК, сульфаниламидов, антибиотиков.
- Снижение всасывания препаратов железа.
- Снижению эффективности Фестала под влиянием антацидных средств, содержащих кальция карбонат и/или магния гидроксид.

Р/у: (драже) П-8-242 № 008980  
от 20.05.1999. Р/у: (драже (стрипы):  
П № 014796/01-2003 от 11.02.2003.



**Флайс  
(Fly's)**  
Centro Sperimentale del Latte  
S.p.A (Италия)

Линия fly's (fly's1, fly's2, fly's3, fly's4)

### Формы выпуска и состав

*Жевательные таблетки*

**fly's1, fly's2, fly's3, fly's4** содержат одинаковый комплекс молочнокислых бактерий и бифидобактерий.

Продукты линии различаются только добавками биологически активных компонентов, которые способствуют нормализации основных физиологических функций организма.

### Состав бактерий:

*Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei Lactococcus lactis subsp. cremoris, Lactococcus lactis subsp. diacetylactis, Leuconostoc cremoris, Streptococcus thermophilus.*

Общее количество микроорганизмов в суточной дозе **fly's** =  $10^9$  КОЕ.

### Механизм пробиотического действия

Продукты метаболизма молочнокислых бактерий стимулируют рост бифидобактерий. Таким образом достигается успешная колонизация кишечника бифидобактериями и восстановление микробного баланса в кишечнике. Бифидобактерии создают неблагоприятную среду для условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что также способствует эффективному восстановлению нормального биоценоза кишечника.

Бактерии, входящие в состав fly's, синтезируют витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, К, фолиевую кислоту. Молочная кислота, продуцируемая бактериями, уменьшает рН кишечного содержимого, что способствует всасыванию железа и кальция.

### Показания

- Дисбиоз кишечника.
- Функциональные нарушения кишечника.
- Антибиотикотерапия.
- Нерегулярное и несбалансированное питание.

## Флайс1 (Fly's1)

### Формы выпуска и состав

*Жевательные таблетки 1,8 г*

**Состав:** 1 таблетка содержит: бифидобактерии и молочнокислые бактерии ( $3,6 \times 10^9$  КОЕ); мед (0,48 г), волокна овса

(0,29 г), волокна акации (0,20 г), волокна яблочка (0,20 г), инулин (0,20 г), семена подорожника блошного (псиллиум) (0,20 г), микрокристаллическая целлюлоза (0,18 г).

### Дополнительное биологическое действие

Растворимые волокна уменьшают всасывание богатых калориями веществ. Присутствие инулина стимулирует рост бифидобактерий.

Нерастворимые волокна усиливают чувство насыщения и сытости, улучшают консистенцию каловых масс, нормализуют двигательную функцию кишечника, облегчают дефекацию.

### Показания

- Дисбиоз кишечника.
- Функциональные нарушения кишечника, в том числе синдром раздраженного кишечника, запоры.
- Антибиотикотерапия.
- Нерегулярное и несбалансированное питание.

### Способ применения и дозы

Принимать по 1 таблетке 4 р/сут, разжевывая и запивая водой или другим напитком.

**Рекомендуемая длительность курса** — не менее 2 нед. Длительность приема зависит от причины дисбиоза кишечника и индивидуальных особенностей.

### Регистрационное удостоверение:

№ 004997.И.380.01.2003 от 29.01 2003

## Флайс2 (Fly's2)

### Формы выпуска и состав

Жевательные таблетки 1,8 г

**Состав:** 1 таблетка содержит: бифидобактерии и молочнокислые бактерии ( $3,6 \times 10^9$  КОЕ); природные антиоксидан-

ты — экстракт из оливок (0,02 г), экстракт косточек винограда красных сортов (0,12 г), ликопен (0,10 г), комплекс биофлавоноидов из цитрусовых (0,10 г); а также экстракт солодки (0,09 г), экстракт кофейных зерен (0,07 г), гуммиарабик (0,11 г), обезжиренное сухое молоко (0,84 г), фруктоза (0,29 г), карбоксиметилцеллюлоза (0,03 г).

### Дополнительное биологическое действие

Природные антиоксиданты предотвращают разрушительное воздействие свободных радикалов на клетки, препятствуют преждевременному старению клеток.

### Показания

- Дисбиоз кишечника.
- Функциональные нарушения кишечника.
- Антибиотикотерапия.
- Нерегулярное и несбалансированное питание.
- Защита клеток от повреждающего воздействия свободных радикалов.

### Способ применения и дозы

Принимать по 1 таблетке 2 р/сут, разжевывая и запивая водой или другим напитком.

**Рекомендуемая длительность курса** — не менее 2 нед. Длительность приема зависит от причины дисбиоза кишечника и индивидуальных особенностей.

### Регистрационное удостоверение:

№ 005172.И.380.01.2003 от 29.01 2003

## Флайс3 (Fly's3)

### Формы выпуска и состав

Жевательные таблетки 2,0 г

**Состав:** 1 таблетка содержит: бифидобактерии и молочнокислые бактерии ( $4 \times 10^9$  КОЕ); комплекс витаминов и ми-

неральных веществ: витамины (А (0,2 мг), В<sub>1</sub> (0,35 мг), В<sub>2</sub> (0,4 мг), В<sub>6</sub> (0,5 мг), В<sub>12</sub> (0,25 мкг), С (15 мг), D<sub>3</sub> (1,25 мкг), Е (2,5 мг), пантотеновая кислота (1,5 мг), никотинамид (4,5 мг), фолиевая кислота (50 мкг), биотин (37,5 мкг); минеральные вещества: фосфат кальция (120 мг), оксид магния (45 мг), фосфат железа (2,1 мг), оксид цинка (2,25 мг), фосфор (148 мг); а также обезжиренное сухое молоко (0,72 г), солодовый экстракт (0,12 г), фруктоза (0,12 г), экстракт солодки (0,10 г), крахмал (0,06 г), порошок какао (0,04 г), экстракт кофейных зерен (0,02 г).

### Дополнительное биологическое действие

Восполняет недостаток витаминов, способствует регуляции обмена веществ и нормализации основных функций костно-мышечной и нервной систем.

### Показания

- Дисбиоз кишечника.
- Функциональные нарушения кишечника.
- Антибиотикотерапия.
- Нерегулярное и несбалансированное питание.
- Дефицит витаминов.
- Состояния, требующие повышенного поступления витаминов и минеральных веществ: занятия спортом, курение, период реконвалесценции.

### Способ применения и дозы

Принимать по 1 таблетке 2 р/сут, разжевывая и запивая водой или другим напитком.

**Рекомендуемая длительность курса** — не менее 2 нед. Длительность приема зависит от причины дисбиоза кишечника и индивидуальных особенностей.

**Регистрационное удостоверение:**  
№ 005135.И.380.01.2003 от 29.01 2003

## Флайс4 (Fly's4)

### Формы выпуска и состав

Жевательные таблетки 1,8г

**Состав:** 1 таблетка содержит: бифидобактерии и молочнокислые бактерии ( $3,6 \times 10^9$  КОЕ); тонизирующие натуральные экстракты растений: элеутерококка (0,10 г), имбиря (0,10 г), зеленого чая (0,10 г); витамин С (0,01 г); а также обезжиренное сухое молоко (0,82 г), микрорекристаллическая целлюлоза (0,16 г), гуммиарабик (0,13 г), фруктоза (0,13 г), экстракт солодки (0,20 г).

### Дополнительное биологическое действие

Оказывает антистрессовое воздействие.

Нормализует иммунную защиту.

Уменьшает утомляемость.

### Показания

- Дисбиоз кишечника.
- Функциональные нарушения кишечника.
- Антибиотикотерапия.
- Нерегулярное и несбалансированное питание.
- Повышение сопротивляемости организма при активном образе жизни, повышенных эмоциональных и физических нагрузках, частых стрессах, сезонных повышениях уровня заболеваемости респираторными заболеваниями.


### Способ применения и дозы

Принимать по 1 таблетке 3 р/сут, разжевывая и запивая водой или другим напитком.

**Рекомендуемая длительность курса** — не менее 2 нед. Длительность приема зависит от причины дисбиоза кишечника и индивидуальных особенностей.

**Регистрационное удостоверение:**  
№ 005136.И.380.03.2003 от 12.03 2003



 <b>Фосфоглив</b> <b>(Phosphogliv)</b> ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН
Фосфолипид/глицерат
Гепатопротекторы.
"Эссенциальные" фосфолипиды

### Формы выпуска и состав

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке. По 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

По 30, 50, 100, 200 или 300 капсул в пластиковых контейнерах. Пластиковые контейнеры вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Возможно пластиковые контейнеры вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещать непосредственно в групповую упаковку (для стационаров).

Фосфолипид — 0,065 г.

Глицерат — 0,035 г.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция карбонат, кальция стеарат, тальк, аэросил.

### Механизм действия и основные эффекты

Благодаря комбинированному составу, оказывает гепатопротекторное и противовирусное действия. **Фосфатидилхолин** является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран гепатоцитов. Фосфатидилхолин способен, действуя наподобие "мембранного клея", восстанавливать структуру и функции поврежденных мембран, благодаря чему предотвращает потерю клетками ферментов и других активных веществ, нормализует белковый, липидный и жировой обмены, вос-

станавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует формирование соединительной ткани, снижая риск возникновения фиброза и цирроза печени.

**Натрия глицирризинат** обладает противовоспалительным действием, подавляет репродукцию вируса в печени и других органах за счет стимуляции продукции интерферонов, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных киллеров и др.

### Фармакокинетика

Композиция хорошо **всасывается** в кишечнике как в виде целой молекулы, так и в виде биоактивных продуктов их гидролиза (ненасыщенные жирные кислоты, холин, глицеретовая кислота), которые после всасывания через стенки кишечника легко **проникают** в печень, легкие, кожу и другие органы.

### Показания

В составе комплексной терапии:

- гепатит (острый и хронический);
- жировой гепатоз;
- другие дегенеративные поражения печени;
- лекарственные и алкогольные поражения печени;
- цирроз печени;
- интоксикации;
- псориаз;
- нейродермит;
- экзема.

### Способ применения и дозы

Фосфоглив принимают по 2 капсулы 3 р/сут во время еды, запивая небольшим количеством воды. В некоторых случаях по назначению врача возможен прием 2 капсул 4 р/сут.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## Побочные эффекты

При повышенной индивидуальной чувствительности возможно появление кожной сыпи, которая исчезает после отмены препарата.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача.

**Регистрационное удостоверение:**  
**Р № 002528/01-2003 от 03.06.2003**

 <p><b>Фромилид (Fromilid)</b> <b>KRKA (Словения)</b></p>
<p>Кларитромицин (Clarithromycin)) Антибактериальные ЛС (макролиды)</p>

## Формы выпуска

Табл. 250 и 500 мг, покрытые пленочной оболочкой

## Антимикробная активность

Внутриклеточные микроорганизмы, грамположительные и грамотрицательные бактерии. **Активен** в отношении *Helicobacter pylori*.

## Фармакокинетика

**Всасывается** в ЖКТ, проникает в ткани и жидкости организма, где достигает концентраций, в 10 раз превышающих концентрации в сыворотке крови. Не подвергается кумуляции. **Период полувыведения** при приеме 250 мг — 3—4 ч, 500 мг — 5—7 ч. Выделяется с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов.

## Показания

Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей, эрадикация *Helicobacter pylori* (в комбинации с другими препаратами).

## Способ применения и дозы

Таблетки глотать не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Пища не влияет на абсорбцию препарата. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 0,5 мл/сек или сыв. креатинин более 290 мкмоль/л) дозу уменьшить наполовину.

**Взрослые и дети старше 12 лет** (макс. сут. доза 2 г):

- легкие и умеренно тяжелые инфекции: 250 мг 2 р;
- инфекции, вызванные *H. influenzae*, синусит, пневмония<sup>1</sup>, тяжелые инфекции: 500 мг 2 р;
- инфекция, вызванная *H. pylori*: по 250—500 мг 2 р.

**Детям младше 12 лет** — по 7,5 мг/кг 2 р/сут (макс. сут. доза 500 мг).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Порфирия.
- I триместр беременности.
- Одновременный прием с терфенадином, цизапридом или астемизолом.

## Побочные эффекты

- Тошнота.
  - Рвота.
  - Диарея.
  - Боли в животе.
  - Стоматит.
  - Глоссит.
  - Головная боль.
  - Реакции гиперчувствительности.
  - Временное изменение вкуса.
- У отдельных больных:
- головокружение;
  - спутанность сознания.

<sup>1</sup> Лечение пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*: 250 мг 2 р

Очень редко:

- увеличение активности ферментов печени и холестатический гепатит.

## Передозировка

**Симптомы:** нарушения со стороны ЖКТ, головная боль, чувство тревоги.

**Лечение:** симптоматическое.

## Взаимодействие

Варфарин и другие пероральные антикоагулянты, карбамазепин, теофиллин, терфенадин, астемизол, цизаприд, триазолам, мидазолам, циклоспорин, такролимус, дигоксин и алкалоиды спорыньи, зидовудин.

**Регистрационное удостоверение (табл. покр. пленочной обол. (блистеры):**  
П № 014777/01-2003 от 04.02.2003

## Фуразолидон (Furazolidone)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Табл. 50 мг  
Субст.

## Принадлежность к фармакологической группе

Нитрофураны.

## Антимикробная активность

**Активен** в отношении грамотрицательных (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*) и грамположительных (стафилококки, стрептококки) бактерий, а также некоторых простейших — трихомонад и лямблий.

## Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь, достаточно хорошо **проникает** в органы и ткани, включая ЦНС. **Биотрансформируется** в основном в печени; метаболит (аминопроизводное) не обладает активностью. **Выводится** почками (до 65% от принятой дозы) и с фекалиями, где достигаются терапевтические концентрации в отношении возбудителей кишечных инфекций.

## Показания

- Острые бактериальные диареи.
- Дизентерия.
- Трихомонадная инфекция: кольпиты, уретриты.
- Лямблиоз.

## Способ применения и дозы

**Внутрь**, после еды, запивая большим количеством воды: **взрослым** — 100—150 мг 4 р/сут, не более 10 дней. При назначении ЛС циклами по 3—6 дней интервалы между ними 3—4 дня; **детям** дозу снижают в соответствии с возрастом.

**Местно:** водный раствор фуразолидона 1:25 000 применяют для промывания, орошения инфицированных ран и ожогов; при трихомонадных кольпитах порошок фуразолидона (5—6 г) в смеси с молочным сахаром в соотношении 1:400—1:500 вводят во влагалище. При трихомонадной инфекции рекомендуется применение ЛС системно и местно.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности.
- Дети до 1 мес.

Ограничением к применению ЛС являются хроническая почечная недостаточность и заболевания нервной системы.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- нарушение аппетита;
- тошнота;
- рвота.

### Со стороны ЦНС:

- головокружение;
- полиневриты (для профилактики невритов при длительном применении ЛС необходимо одновременно назначать витамины группы В).

### Кожно-аллергические реакции.

## Передозировка

**Симптомы:** нейротоксические реакции, полиневрит, острый токсический гепатит, нарушения со стороны кроветворной системы.

**Лечение:** специфического антидота нет. Отмена ЛС. Прием большого количества жидкости, симптоматическая терапия, антигистаминные ЛС, витамины группы В.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Повышают антимикробное действие фуразолидона
Ингибиторы МАО	Возникает риск развития гипертонического криза

Группы и ЛС	Результат
ЛС, влияющие на pH мочи	Могут изменять антимикробную активность фуразолидона: при щелочной реакции мочи активность снижается, при кислой — повышается
Пищевые продукты, содержащие тирамин	Возникает риск развития гипертонического криза
Симпатомиметики	Возникает риск развития гипертонического криза
Трициклические антидепрессанты, содержащие тирамин	Возникает риск развития гипертонического криза
Ристомидин	Повышает риск гематологических реакций (угнетение кроветворения) при совместном применении с фуразолидоном. Вызывает дисульфирамоподобную реакцию; во время лечения противопоказано применение напитков, содержащих алкоголь
Хлорамфеникол	Повышает риск гематологических реакций (угнетение кроветворения) при совместном применении с фуразолидоном. Вызывает дисульфирамоподобную реакцию; во время лечения противопоказано применение напитков, содержащих алкоголь

## Синонимы

Фуразолидона таблетки (Россия)

# Х

## Хенодеоксихолевая кислота (Chenodeoxycholic acid)

Холелитолитические ЛС

### Формы выпуска

Капс. 250 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенность химической структуры

Препарат желчной кислоты, производное холановой кислоты.

### Механизм действия

Хенодеоксихолевая кислота (ХДХК) в организме — первичная желчная кислота, в норме составляет 20—30% общего пула желчных кислот, играет важную роль в ряде процессов в ЖКТ и в регуляции системы печеночно-кишечной циркуляции. Тормозит ферментативный синтез в печени холестерина, снижая активность 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, и снижает его всасывание в кишечнике, что ведет к уменьшению содержания холестерина в желчи. Изменяет соотношение желчных кислот и холестерина в сторону преобладания ХДХК в общем пуле желчных кислот. В итоге холестериновые камни постепенно растворяются.

### Основные эффекты

- Оказывает холелитолитическое, жел-

чегонное и гипохолестеринемическое действие.

- Количественно и качественно изменяет желчь: увеличивается объем секретируемой желчи с повышением уровня конъюгированных желчных кислот, снижается соотношение триоксихолевых и диоксихолевых желчных кислот, повышается содержание гликохолевой кислоты по сравнению с таурохолевой, концентрация фосфолипидов увеличивается.
- Растворение желчных камней ХДХК наиболее перспективно у больных с нормальной функцией желчного пузыря, у которых имеются многочисленные мелкие камни, наполняющие желчный пузырь менее чем на 50% и являющиеся рентгеноотрицательными (холестериновые камни, лишенные кальция).

### Фармакокинетика

Быстро и хорошо **всасывается** после приема внутрь в тонком кишечнике. В ходе энтерогепатической циркуляции **метаболизируется** с образованием литохолевой кислоты. Метаболиты **выделяются** с калом.

### Показания

- Холестериновые камни желчевыводящих путей и желчного пузыря, при рентгенологическом осмотре которых не обнаруживается выраженной кальцификации (рентгеноотрицательные камни).
- "Плавающие" холестериновые камни.

## Способ применения и дозы

**Внутри** назначают в соответствии с массой тела (15 мг/кг/сут ХДХК).

Масса тела, кг	ХДХК, мг	Число капсул	
		утром	вечером
до 60	750	1	2
до 75	1000	1	3
до 90	1250	2	3
Свыше 90	1500	2	4

У больных, страдающих ожирением, желчные камни растворяются менее эффективно. Поэтому во время лечения ХДХК следует стремиться к снижению массы тела. Если этого достигнуть не удастся, ежедневную дозу ХДХК следует увеличить на 1—2 капсулы.

Важное значение имеет регулярное применение препарата. Прерывание лечения на несколько недель ведет к тому, что терапию необходимо начинать заново. После перерыва в лечении более 3—4 нед курс лечения следует начинать заново. Растворение холестериновых камней желчных путей продолжается от 3 мес до 2—3 лет, в зависимости от размера и состава камней. Если через 2 года растворения камней не происходит, в большинстве случаев продолжение терапии не даст положительных результатов. Рекомендуется проверять активность трансаминаз через месяц после начала лечения, а затем каждые 2—3 мес. Пероральную холеграфию проводят каждые 6 мес; необходимо УЗИ. После растворения камней препарат следует применять еще в течение 3 мес. После прекращения приема ХДХК желчь в большинстве случаев становится вновь литогенной, чрезмерно насыщенной холестерином.

В связи с этим рекомендуют 3 варианта лечения.

1. Ежедневный прием пшеничных отрубей; при этом организм снабжается ве-

ществами, предупреждающими перенасыщение желчи холестерином, что препятствует образованию желчных камней. У тучных больных весьма существенно одновременное снижение массы тела.

2. Постоянная терапия, рекомендуется уменьшенная доза — 250 мг ХДХК.

3. После растворения камней только рентгенологический контроль каждые 12 мес.

В случае образования новых холестериновых камней проводят новый курс терапии ХДХК.

При правильных показаниях, точной дозировке и аккуратном приеме препарата в течение 1 года удается растворить или уменьшить желчные камни у 50—88% больных,

Старые холестериновые камни полностью не растворяются. Для полного успеха диаметр каждого отдельного камня не должен превышать 20 мм и общий объем холестериновых камней не должен составлять более 50% объема желчного пузыря — при этих условиях обеспечивается достаточный контакт камней с желчью.

Растворение может останавливаться, если поверхность камня покрыта солями кальция или пигментом.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кальциноз камней.
- Острый холецистит, холангит.
- Гепатит, цирроз печени.
- Болезнь Крона.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Язвенный колит.
- Воспалительные заболевания пищевода, желудка, кишечника (энтерит, колит).
- Синдром мальабсорбции.

- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Беременность.

### Предостережения, контроль за терапией

- Во время лечения женщины репродуктивного возраста должны принимать меры по предупреждению беременности.
- В начале лечения требуется ежедневный контроль активности печеночных трансаминаз в крови.
- У больных с ожирением эффективность препарата ниже, поэтому в период терапии следует стремиться к уменьшению массы тела.
- Для контроля эффективности терапии проводят рентгенологическое или ультразвуковое исследование желчевыводящих путей каждые 6 мес.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- метеоризм или диспепсия;
- потеря аппетита;
- тошнота, рвота;
- диарея;
- спазмы желудка, кишечника;
- желчная колика;
- транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз.

#### Аллергические реакции:

- зуд;
- кожная сыпь.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алюминийсодержащие антациды	Уменьшение эффективности ХДХК за счет связывания в кишечнике и снижения ее всасывания
Гипогликемические ЛС	Усиление эффекта
Ионообменные смолы (коlestирамин, коlestипол)	Уменьшение эффективности ХДХК за счет связывания в кишечнике и снижения ее всасывания

### Синонимы

Хенофальк (Германия)

 <b>Хенофальк® (Chenofalk®)</b> Dr. Falk (Германия)
Хенодеоксихолевая кислота (Chenodeoxycholic acid)
Другие гипополипидемические ЛС. Желчегонные ЛС и препараты желчи

### Формы выпуска и состав

1 капсула содержит хенодеоксихолевой кислоты 250 мг; в блистере 25 шт.

### Основные эффекты

**Холелитолитическое, желчегонное действие.** Тормозит синтез холестерина в печени, снижает активность ГМГ-КоА редуктазы.

### Фармакокинетика

Данные отсутствуют.

### Фармакодинамика

Уменьшает содержание холестерина в желчи; изменяет соотношение желчных кислот и холестерина за счет превалирования хенодеоксихолевой кислоты (ХДХЛ) в общем пуле желчных кислот. Увеличивает объем секретируемой желчи: повышает уровень конъюгированных и уменьшает соотношение триокси- и диоксихолевых желчных кислот, повышает содержание гликохолевой кислоты по сравнению с таурохолевой, увеличивает концентрацию фосфолипидов.

### Клиническая фармакология

Для эффективного растворения необходимо, чтобы камни были только холестериновыми, их размер не превышал 15—20 мм, а желчный пузырь (заполненный камнями не более чем наполовину) и желчевыводящие пути полностью со-

храняли свою функцию. У больных с ожирением результативность лечения понижается (рекомендуется стремиться к уменьшению массы тела). Может успешно применяться в комбинации с урсодеоксихолевой кислотой (Урсофальк), вызывая уменьшение индекса насыщения желчи холестерином и устраняя дефицит желчных кислот. В комбинации с ударноволновой литотрипсией успешно растворяет холестериновые камни и оставшиеся после литотрипсии фрагменты желчных камней.

### Показания

Холестериновые желчные камни в желчном пузыре, подготовка к литотрипсии и холецистэктомии.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** перед сном, не разжевывая — по 15 мг/кг/сут, курс — от 3 мес до 2—3 лет. После растворения камней прием препарата должен продолжаться еще в течение 3 мес. При комбинированной терапии с урсодеоксихолевой кислотой (Урсофальк) оба препарата назначают в дозе 7—8 мг/кг однократно вечером.

### Противопоказания

Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, почечная недостаточность.

**Применение при беременности и кормлении грудью:**

- препарат противопоказан при беременности.

### Предостережения, контроль за терапией

Лечение проводят под врачебным наблюдением. Для контроля эффективности рекомендуется каждые 6 мес прово-

дить рентгенологическое и ультразвуковое исследование желчевыводящих путей, в конце первого месяца и затем каждые 2—3 мес определять активность трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина в сыворотке крови (при увеличении этих показателей выше нормы спектр исследования функции печени должен быть расширен).

### Побочные эффекты

Редко — диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз.

### Взаимодействие

Эффективность препарата ослабляют колестирамин, колестипол и алюминий-содержащие антациды (связывают ХДХК в кишечнике и препятствуют ее всасыванию), поэтому одновременный прием их нецелесообразен.

### Регистрационное удостоверение:

№ 013151/01-2001 от 09.07.2001

## Хлорамфеникол (Chloramphenicol)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

Аэроз. наружн.

Табл. 100 мг; 250 мг; 500 мг

Табл., п.о., 100 мг; 250 мг

Табл. пролонг. 650 мг

Капс. 100 мг; 250 мг; 500 мг

Р-р 0,25% (глазные капли)

Р-р спиртовой 1% наружн.

Р-р спиртовой 0,25%, 1%, 3%, 5% наружн.

Р-р спиртовой 2% с 1% новокаина наружн.

Р-р спиртовой 2,5% с 1% борной кислоты наружн.

Сусп. орал. 5%



Супп. 100 мг; 250 мг; 500 мг; 600 мг

Супп. вагин. 250 мг

Линимент 1%, 5%, 10%

Пор. д/ин. 500 мг; 1000 мг

### **Принадлежность к фармакологической группе** Фениколы.

### **Антимикробная активность**

Хлорамфеникол — антимикробное ЛС широкого спектра действия, активное в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, хламидий, спирохет и риккетсий.

**Наиболее активен** в отношении грамотрицательных аэробных бактерий группы *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Kltbsiella* spp., *Serratia* spp., *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica*, *Vibrio cholerae*), *Haemophilus* spp., в том числе *Haemophilus influenzae* и *H. parainfluenzae*, *Neisseria* spp., в том числе *Neisseria meningitidis*, и анаэробных бактерий — *Bacteroides* spp., большинства штаммов *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp. и в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий — *Staphylococcus* spp., главным образом *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., в том числе *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*, штаммы *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus* spp.

Вместе с тем госпитальные штаммы ряда перечисленных грамотрицательных бактерий (в первую очередь из группы энтеробактерий), устойчивые к беталактамам, аминогликозидам, тетрациклинам, могут быть устойчивы к хлорамфениколу.

Менее активен в отношении *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Corynebacterium*

spp., *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp., *Chlamydia* spp., в отношении актиномицетов, некоторых видов риккетсий, спирохет.

**Мало активен или не активен** в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes* spp., ряда штаммов *Clostridium*, *Mycobacterium* spp., в том числе *M. tuberculosis*; не действует на простейших, грибы и вирусы.

### **Механизм действия**

Хлорамфеникол (и его аналоги) по механизму антимикробного действия отличен от антимикробных ЛС других классов, характеризуется высокой избирательностью действия. Препарат относится к ингибиторам синтеза белка бактерий на уровне рибосомы "70S". Эта мишень состоит из двух субъединиц: большой "50S" и малой "30S". Хлорамфеникол подавляет синтез белка, связываясь с белком субъединицы "50S" рибосомы, нарушает процесс синтеза белка на стадии переноса аминокислот от аминокцил т-РНК на рибосомы, подавляет энзиматическую реакцию (ингибирует фермент пептидилтрансферазу), которая катализирует процесс формирования пептидных связей в процессе синтеза белка. РНК клеток бактерий изменяется (нестабильна) под влиянием хлорамфеникола и отличается от РНК нормальных клеток. ЛС подавляет синтез белка в размножающихся клетках и в стационарной культуре. В отношении большинства чувствительных микроорганизмов препарат оказывает бактериостатическое действие. Синтез пептидных связей в клетках может восстанавливаться после прекращения действия хлорамфеникола. В высоких концентрациях или в отношении высокочувствительных микроорганизмов (например, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria*

*meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) хлорамфеникол может оказывать бактерицидное действие. ЛС хорошо проникает в клетки макроорганизма, что обеспечивает его активность в отношении ряда патогенов с внутриклеточной локализацией: риккетсий, хламидий, легионелл.

Предполагают, что дозозависимое обратимое угнетение функции костного мозга при терапии хлорамфениколом связано с подавлением на уровне митохондрий синтеза белка в клетках костного мозга; более чувствительны к действию ЛС незрелые или пролиферирующие клетки.

Способность хлорамфеникола в высокой степени избирательно подавлять белковый синтез используется при изучении ряда биохимических процессов и в синтетических исследованиях.

### Резистентность

Резистентность к хлорамфениколу развивается чаще всего у энтеробактерий (20—60% штаммов), значительно реже у менингококков, нейссерий, грамположительных кокков (0,25—1% штаммов). Процесс находится в прямой зависимости от широты использования и длительности применения препарата в соответствующих регионах и стационарах, механизм передачи резистентности — плазмидный. Хлорамфеникол способствует селекции устойчивых штаммов, в том числе и полирезистентных. Механизм развития резистентности: изменение чувствительности фермента-мишени, инактивация хлорамфеникола ацетилтрансферазой (фермент, который продуцируют устойчивые клетки, в частности резистентные грамположительные кокки), нарушение транспортных систем клетки, феномен выброса.

### Фармакокинетика

Хлорамфеникол (липофильное соединение с высокими диффузионными свойст-

вами) хорошо и практически полностью **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность — от 80% и выше; хорошо всасывается после внутримышечного введения (концентрации в сыворотке сопоставимы с концентрациями после введения внутривенно). Максимальная концентрация в сыворотке после приема внутрь достигается через 1—3 ч (после 1 г через 2 ч) и составляет у взрослых, в зависимости от дозы, 12—18 мг/л, эффективные терапевтические концентрации поддерживаются в течение 6—8 ч. Безопасными считаются максимальные концентрации 25—30 мг/л, которые достигаются при применении высоких доз в случаях лечения менингитов (превышение этого уровня недопустимо). Хлорамфеникол связывается с белками плазмы у взрослых на 50—60%; у недоношенных и новорожденных — в пределах 30%. ЛС **распределяется** в организме быстро, но неравномерно, в зависимости от ткани и органа. Объем распределения 0,6—1,0 л/кг. Наиболее высокие концентрации определяются в ткани почек и печени и в моче; в терапевтических концентрациях препарат определяется в легочной и в мышечной тканях. Хлорамфеникол проходит через гистогематические барьеры, проникает в грудное молоко. В СМЖ, при невоспаленных мозговых оболочках, концентрации составляют 20—50% от сывороточных, при менингитах 40—90%. В сыворотке плода определяется 30—80% от концентрации в сыворотке крови матери; в терапевтических концентрациях определяется в водянистой влаге и стекловидном теле, в плевральном выпоте, асцитической и синовиальной жидкостях, слюне. Очень хорошо проникает внутрь клеток и в эффективных концентрациях определяется в полинуклеарах, альвеолярных макрофагах, в клетках ретикулоэндотелия. Хлорамфеникол интенсивно (до 90%) **био-**

**трансформируется в печени** (под действием глюкуронилтрансфераз и редуктаз) с образованием неактивных метаболитов — глюкуронида и ариламина. У плода и новорожденных, из-за еще не развитой функции печени, биотрансформация недостаточна, что может привести к повышению концентрации хлорамфеникола в крови выше допустимой и к проявлению токсического действия препарата, в том числе к развитию "серого синдрома". Препарат **выводится** главным образом путем почечной секреции: 5—10% от дозы в виде неизмененного хлорамфеникола (клубочковая фильтрация) и до 80% в виде неактивных метаболитов (канальцевая секреция). Незначительные количества препарата и метаболитов (1—3%) выводятся с желчью/фекалиями, с фекалиями в большей степени после приема внутрь. **Период полувыведения** ЛС у взрослых при нормальной функции почек 1,5—3,3 ч, при нарушении функции почек, существенно не изменяется (3—4 ч), при тяжелом нарушении функции почек выведение несколько замедляется, и терапевтические концентрации в крови поддерживаются в течение 12 ч. При нарушении функции печени  $T_{1/2}$  удлинится до 5—11 ч. В связи с незрелостью функции почек и печени  $T_{1/2}$  у недоношенных и новорожденных в первые дни после рождения достигает 24 ч и более, в возрасте от 10 дней до 4 нед — 10 ч, в более старшем возрасте — 3—6,6 ч.

Хлорамфеникола стеарат/пальмитат не обладает антимикробной активностью, применяется внутрь (не имеет горького вкуса), подвергается гидролизу в кишечнике с высвобождением активного хлорамфеникола, который затем полностью всасывается и биотрансформируется в печени.

Для введения внутривенно или внутримышечно используют хлорамфенико-

ла сукцинат в виде хорошо растворимой натриевой соли, также лишенной антимикробной активности. Гидролиз сукцината с высвобождением активного хлорамфеникола происходит в плазме крови, в печени, в почках и в ткани легкого, с последующей его биотрансформацией в печени. Скорость гидролиза индивидуальна, и на первых этапах после парентерального введения возможно выведение с почками негидролизованного (неактивного) хлорамфеникола сукцината. Концентрация активного хлорамфеникола в плазме крови зависит как от скорости гидролиза, так и от скорости выведения негидролизованного сукцината. Это определяет вариабельность фармакокинетики хлорамфеникола при парентеральном введении, которая наиболее выражена у новорожденных и у детей раннего возраста. При показаниях к применению ЛС у детей (особенно раннего возраста) рекомендуется каждые 48 ч мониторинг концентрации хлорамфеникола в крови, которая не должна превышать допустимый максимальный уровень.

## Показания

**В/в, в/м или внутрь**, как ЛС второго ряда в случаях, когда менее токсичные антимикробные ЛС неэффективны (том числе в связи с резистентностью возбудителя), противопоказаны из-за непереносимости или недоступны по тем или иным причинам.

- Менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* и *H. parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Абсцесс мозга, вызванный *Bacteroides fragilis* и другими, чувствительными к препарату патогенами.
- Брюшной тиф, паратифы, шигеллез при выделении в регионе более 80% штаммов, чувствительных к препарату.

- Чума.
- Туляремия.
- Бруцеллез.
- Тяжелые гнойно-септические процессы, в том числе интраабдоминальные и полости малого таза.
- Анаэробная инфекция, газовая гангрена.
- Ку-лихорадка, вызванная *Coxiella burnetii*.
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор, вызванная *Rickettsia rickettsii*.
- Сыпной тиф, вызванный *Rickettsia typhi*.

Несмотря на широкий антимикробный спектр действия хлорамфеникола, наличие данных по его высокой клинической эффективности при бактериальных инфекциях различной локализации и чувствительность возбудителей инфекций к этому препарату, в связи с особенностями токсикологии его не следует применять для лечения брюшнотифозного носительства, неосложненных банальных бактериальных инфекций, пневмонии, фарингита, для профилактики бактериальных заболеваний (в том числе при респираторных вирусных инфекциях).

**Местно** (наружно, в гнойные полости, конъюнктивально):

- гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей — гнойничковые поражения кожи, фурункулы, карбункулы, гнойные раны, инфицированные ожоговые поверхности;
- трещины сосков у кормящих матерей;
- бактериальные инфекции глаз — конъюнктивит, кератит, блефарит, трахома.

Строгих ограничений для местного применения хлорамфеникола нет, но при обширных раневых поверхностях и длительном применении ЛС (в том числе в глазной практике) следует учитывать возможность всасывания и, соответственно, резорбтивного и токсического дей-

ствия хлорамфеникола, с характерными для ЛС нежелательными реакциями.

## Способы применения и дозы

**Внутрь**, натошак (за 30 мин до еды), при плохой переносимости внутрь (тошнота) — через час после еды.

**Разовые дозы.** Взрослым, в зависимости от заболевания и тяжести инфекции, 0,25—0,5 г 3—4 р/сут, суточная доза до 2 г. Детям: до 3 лет — по 10—15 мг/кг массы тела, 3—8 лет — 0,15—0,2 г, старше 8 лет — по 0,2—0,3 г 3—4 р/сут. Курс лечения под строгим контролем врача 7—10 дней, при хорошей переносимости по показаниям — до 2 нед.

**В/в, в/м.** Взрослые: 50—100 мг/кг/сут в 4 введения. Дети: по жизненным показаниям недоношенные и новорожденные — в/в 6,5 мг/кг каждые 6 ч; в возрасте 2 нед и старше — в/в 12,5 мг/кг каждые 6 ч или 25 мг/кг каждые 12 ч. От 1 года и старше при тяжелых инфекциях (бактериемия, менингит) — в/в, в/м 50—100 мг/кг/сут в 4 введения. В/в вводят струйно в течение не менее 1 мин.

**Максимальная разовая доза взрослым внутрь:** 1 г.

**Максимальная суточная доза взрослым внутрь:** 4 г.

**Средняя суточная доза для взрослых внутрь:** 2 г в 4 приема.

**Местно.** При инфекциях кожи и мягких тканей мази (линимент), в зависимости от характера поражения, наносят тонким слоем на раневую поверхность, закладывают в рану/в полости, пропитывают мазью стерильные салфетки, которыми покрывают или рыхло заполняют рану. Для местного применения могут быть использованы растворы хлорамфеникола. При инфекции глаз применяют глазные капли 0,25% водный раствор, по 1—2 капли в пораженный глаз каждые 1—4 ч. Линимент 1% закладывают за веки каждые 3—4 ч.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к хлорамфениколу и его производным.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Новорожденные и ранний детский возраст.
- Заболевания органов кроветворения.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.
- Выраженные нарушения функции почек и печени.
- Псориаз, экзематозные поражения кожи.
- Грибковые заболевания кожи.
- Профилактика бактериальных инфекций.

## Предостережения, контроль за терапией

**Аллергия.** С осторожностью следует применять хлорамфеникол у лиц, склонных к аллергическим заболеваниям.

**ССС.** Не следует применять препарат у больных с тяжелыми заболеваниями СССР.

**Система кроветворения.** Хлорамфеникол в высоких суточных дозах (4 г в сутки и выше) и при длительных курсах лечения может вызывать эритро-, лейко-, тромбоцитопению, снижение количества ретикулоцитов, угнетение функции костного мозга.

**Нарушение функции печени.** Возможно нарушение метаболизма препарата и токсическое действие в связи с повышением концентрации в сыворотке крови. Применять препарат с осторожностью, проводить мониторинг концентрации в крови.

**Стоматология.** Проявлением миелотоксичности препарата может быть кровоточивость десен, замедление процессов заживления слизистой полости рта, инфекции полости рта. В процессе лечения хлорамфениколом не рекомендуется

проводить стоматологические вмешательства. Рекомендуется инструктаж больного по вопросам гигиены полости рта, осторожность при пользовании зубными щетками.

**Лучевая терапия и терапия цитостатиками.** Применение хлорамфеникола после окончания курсов противоопухолевой терапии повышает риск токсических реакций на хлорамфеникол со стороны печени и кроветворной системы (угнетение функции костного мозга). Рекомендуется оценивать пользу/риск.

**Беременность.** Хлорамфеникол быстро проходит через плаценту и создает высокие концентрации в сыворотке крови плода. Пороков развития у человека, связанных с действием препарата, не зарегистрировано. Вместе с тем применение хлорамфеникола во время беременности и родов не рекомендуется в связи с возможным миелотоксическим действием на плод и, соответственно, угнетением костного мозга у новорожденных и недоношенных или развитием "серого синдрома".

**Период грудного вскармливания.** При терапевтических дозах концентрация хлорамфеникола в грудном молоке может достигать 25мг/л. Препарат не следует назначать кормящим женщинам, при абсолютных показаниях к применению грудное вскармливание следует отменить, молоко сцеживать и уничтожать.

**Педиатрия.** Недостаточность у недоношенных и новорожденных функции печени (в первую очередь) и почек создает высокий риск накопления токсических концентраций неметаболизированного активного препарата в крови, риск миелотоксических реакций и развития кардиоваскулярного коллапса — "серого синдрома" (снижение температуры тела, нарушение дыхания, сердечно-сосудистая недостаточность, вздутие живота, арективность, высокий риск летального

исхода). Недоразвитие механизмов канальцевой секреции у недоношенных новорожденных приводит к накоплению неактивных метаболитов в крови.

**Гериатрия.** Зависимость эффектов хлорамфеникола (в том числе токсических) от возраста изучена недостаточно. Учитывать возможное снижение биотрансформации препарата, нарушение выведения активной фракции и метаболитов, риск повышения частоты и тяжести нежелательных реакций.

При применении лекарственных форм хлорамфеникола (мазь, эмульсия) для лечения трещин сосков грудное вскармливание не отменяют.

## Побочные эффекты

Хлорамфеникол может вызвать серьезные нежелательные побочные действия со стороны кроветворной системы (включая токсическое действие на костный мозг), поэтому рассматривается как ЛС второго ряда, когда невозможно применить менее токсичные препараты с лучшей переносимостью. Системное (парентерально, внутрь) и местное применение хлорамфеникола и его препаратов необходимо проводить под постоянным контролем врача.

### Гематологические реакции:

- дозозависимые, как правило, обратимые (развиваются при передозировке препарата и концентрации в сыворотке крови выше 25—30 мг/л) — анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения — обычно проходят после отмены препарата;
- не зависящая от дозы и длительности лечения необратимая гипопластическая анемия (аплазия костного мозга), рассматривается как идиосинкразическая реакция у лиц с генетической предрасположенностью, встречается с частотой один случай на 25 000—40 000 больных, развивается чаще всего при

системном действии препарата, причем может проявиться после однократной дозы или спустя несколько нед или месяцев после окончания курса лечения;

- связанные с патологическими изменениями в крови — резкая бледность кожи, боль в горле, повышение температуры, кровотечения и кровоизлияния, выраженные слабость и утомляемость — требуют особого внимания, если развиваются спустя недели после отмены препарата и могут быть симптомом миелотоксического действия ЛС.

### Тяжелая кардиоваскулярная недостаточность:

- "серый синдром" новорожденных вследствие прямого токсического действия препарата на миокард из-за накопления неизмененного хлорамфеникола в организме новорожденных и недоношенных в связи с недостаточностью ферментных систем печени (нарушение биотрансформации хлорамфеникола) и выделительной функции почек. Симптомы: цианоз, рвота, вздутие живота, нарушение дыхания, гипотермия, вазомоторный коллапс, ацидоз. Высокая летальность (до 40%), показано обменное переливание крови, гемосорбция. Очень редко может наблюдаться у взрослых больных при тяжелой недостаточности функции печени.

### Со стороны нервной системы:

- спутанность сознания;
- галлюцинации;
- головная боль;
- нарушение психики;
- ретробульбарный неврит (боль в глазах, нечеткость или потеря зрения, паралич глазных яблок);
- снижение остроты слуха и зрения;
- периферический неврит (онемение, покалывание, жгучая боль, слабость в кистях, ступнях).

**Со стороны ЖКТ:**

- нарушения вкуса;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- глоссит;
- стоматит;
- боль или неприятные ощущения в животе, в подложечной области.

**Кожно-аллергические реакции:**

- зуд;
- крапивница;
- жжение;
- ангионевротический отек;
- при применении местно глазных лекарственных форм — отечность вокруг глаза.

**Эндотоксическая реакция Яриша—Герксгеймера (очень редко):**

- описана при лечении хлорамфениколом больных брюшным тифом, бруцеллезом, сифилисом.

**Псевдомембранозный колит (очень редко).****Развитие вторичной микотической инфекции (при длительных курсах лечения и у пациентов со сниженным иммунитетом).**

При терапии хлорамфениколом (системно и местно на раневую или ожоговую поверхности) необходимо регулярно проводить анализы крови и контролировать функцию печени и почек. Рекомендуется каждые три дня клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и тромбоцитов. При применении у детей раннего возраста по жизненным показаниям необходим терапевтический лекарственный мониторинг.

**Передозировка**

**Симптомы:** резко выраженные побочные явления, характерные для хлорамфеникола (см), со стороны кроветворной, сердечно-сосудистой, нервной системы, же-

лудочно-кишечного тракта, ангионевротический отек.

**Лечение:** реанимационные мероприятия, обменное переливание крови, симптоматическая терапия. При проведении диализа хлорамфеникол не удаляется в значительных количествах из крови.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Линкозамиды	Снижение активности линкозамидов; антагонизм с хлорамфениколом на уровне мишени — субъединицы 50S рибосомы
ЛС, вызывающие угнетение кроветворения и функции костного мозга	Усиление отрицательного влияния на кроветворение и функцию костного мозга, контроль и корректировка доз взаимодействующих ЛС
Макролиды (эритромицин)	Снижение активности макролидов; антагонизм с хлорамфениколом на уровне мишени — субъединицы 50S рибосомы.
Пенициллины	Возможно снижение бактерицидного действия пенициллинов
Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы	Повышение частоты маточных кровотечений, снижение надежности контрацепции
Препараты железа	Снижение стимулирующего влияния на гемопоэз (рекомендуется применять другой антибиотик)
Препараты фолиевой кислоты	Снижение стимулирующего влияния на гемопоэз (рекомендуется применять другой антибиотик)
Противосудорожные ЛС (производные гидантоина)	Усиление отрицательного влияния на кроветворение и функцию костного мозга, контроль и корректировка доз взаимодействующих ЛС
Цитостатики	Усиление отрицательного влияния на кроветворение и функцию костного мозга, контроль и корректировка доз взаимодействующих ЛС
Алфетанил (средство для наркоза), в предоперационном периоде или во время операции	Снижение плазменного клиренса и удлинение действия алфетанила

Группы и ЛС	Результат
Варфарин	Повышение концентрации варфарина в крови, усиление его действия
Витамин В <sub>12</sub>	Снижение стимулирующего влияния на гемопоэз (рекомендуется применять другой антибиотик)
Рифампицин (рифампин) и другие индукторы микросомальных ферментов печени	Усиление метаболизма хлорамфеникола, снижение концентрации активного препарата в сыворотке крови, снижение эффективности
Ристомидин	Усиление гематотоксичности
Толбутамид	Усиление антидиабетического действия (снижение метаболизма ЛС)
Фенитоин	Повышение концентрации фенитоина в крови, усиление его действия
Фенобарбитал	Повышение концентрации фенобарбитала в крови, усиление его действия. Усиление метаболизма хлорамфеникола, снижение концентрации активного препарата в сыворотке крови, снижение эффективности
Хлорпропамид	Усиление антидиабетического действия (снижение метаболизма ЛС)
Циклосерин	Усиление нейротоксического действия
Лучевая терапия	Усиление отрицательного влияния на кроветворение и функцию костного мозга, контроль и корректировка доз взаимодействующих ЛС

Хлорамфеникол является ингибитором действия микросомальных ферментов печени и, соответственно, тормозит метаболизм ЛС, биотрансформирующихся в печени на уровне микросомальных ферментов. С другой стороны, индукторы этих ферментов снижают концентрацию активного хлорамфеникола в сыворотке крови.

Целесообразно избегать одновременного назначения хлорамфеникола и пенициллинов, если требуется быстрое бактерицидное действие при лечении тяжелых инфекций (менингит, септические состояния). Хлорамфеникол как бактериостатическое ЛС может препятствовать проявлению бактерицидного действия пенициллинов. Результаты достоверных клинических исследований по комбинированному применению хлорамфеникола и пенициллинов не опубликованы.

### Синонимы

Левовинизоль (Россия), Левомицетин (Россия), Синтомицина линимен (Россия), Левомицетин-Акри линимент (Россия)



## Ц

**Цефотаксим  
(Cefotaxime)**

Антибактериальные ЛС

**Формы выпуска**

Пор. д/ин. 250 мг, 500 мг, 1 и 2 г

**Принадлежность к фармакологической группе**

Цефалоспорины.

**Антимикробная активность**

**Наиболее активен** в отношении грамотрицательных бактерий — *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *M. morgani*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

**Умеренно активен** в отношении стафилококков.

**Не действует** на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *P. aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides* spp.

В настоящее время многие госпитальные штаммы грамотрицательных энтеробактерий, продуцирующих плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра или хромосомные бета-лактамазы класса C, устойчивы к цефотаксиму.

**Фармакокинетика**

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 15,4 мг/л, после в/в введения 1 г — 40—80 мг/л.  $T_{1/2}$  — в крови 1,1 ч. Примерно на 30—50% связывается с белками плазмы. Особенностью фармакокинетики является **метаболизм** ЛС в печени с образованием метаболита, обладающего собственной антимикробной активностью и синергидным действием с цефотаксимом. Хорошо проникает через ГЭБ при менингите. Примерно 50% введенной дозы **выводится** с мочой, остальная часть — метаболизирует и выводится с мочой и фекалиями.

**Показания**

- Внебольничная пневмония тяжелого течения.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интраабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.
- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.

**Способ применения и дозы****В/в или в/м.**

У детей 50—100 мг/кг/сут в 3 введения, при менингите — 200 мг/кг/сут в 4—6 введений.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

## Предостережения, контроль за терапией

### С осторожностью назначать пациентам:

- периода новорожденности;
- при кормлении грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком);
- с хронической почечной недостаточностью.

## Побочные эффекты

Цефотаксим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

### Отсроченные аллергические реакции:

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

### Местные реакции:

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

### Со стороны печени:

- транзиторное повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

### Со стороны системы кроветворения (редко):

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

### Суперинфекции:

- вагинальный кандидоз;
- кандидоз полости рта;
- колит, вызванный *C. difficile*.

## Передозировка

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение плазменных концентраций цефотаксима
НПВС	Увеличение риска кровотечений при сочетании с антиагрегантами
Р-ры других антибактериальных ЛС	Фармацевтически несовместим в одном шприце или капельнице

## Синонимы

Дуатакс (Индия), Интратаксим (Испания), Кефотекс (Индия), Клафобрин (Россия), Клафоран (Франция), Лифоран (Индия), Оритаксим (Индия), Талцеф (Индия), Тарцефоксим (Польша), Тиротакс (Португалия), Цетакс (Индия), Цефабол (Россия), Цефантрал (Индия), Цефосин (Россия), Цефотаксим-КМП (Украина), Цефтакс (Индия)

## Цефтриаксон (Ceftriaxon)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Пор. д/ин. 250 мг, 500 мг, 1 и 2 г

## Принадлежность к фармакологической группе

Цефалоспорины.

## Антимикробная активность

**Наиболее активен** в отношении грамотрицательных бактерий — *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *M. morganii*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

**Умеренно активен** в отношении стафилококков.

**Не действует** на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *P. aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

## Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 40—85 мг/л, после в/в введения 1 г — 160 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 8 ч. Примерно на 85—95% связывается с белками плазмы.

**Не метаболизирует** в организме. Хорошо проникает через ГЭБ при менингите. Имеет двойной путь элиминации — примерно 60% введенной дозы **выводится** с мочой в неизмененном виде, 40% — с фекалиями.

## Показания

- Внебольничная пневмония тяжелого течения.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интраабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.

- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый средний отит.

## Способ применения и дозы

**В/в или в/м.**

**Внебольничные инфекции:** 1 г 1 р/сут.

**Госпитальные инфекции:** 2 г 1 р/сут.

**Менингит:** 2 г 2 р/сут.

**Острая гонорея:** 250 мг (в/м) однократно.

У детей 30—50 мг/кг/сут в 1 введение, при тяжелых инфекциях — 80 мг/кг/сут, при менингите — 100 мг/кг/сут в 2 введения.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к бета-лактамам.

## Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью назначать пациентам:**

- новорожденным до 7 дней;
- при гипербилирубинемии у новорожденных;
- недоношенным детям;
- с почечной/печеночной недостаточностью;
- с неспецифическим язвенным колитом, энтеритом или колитом, связанным с применением антимикробных ЛС;
- при кормлении грудью;
- при беременности.

## Побочные эффекты

Цефтриаксон обычно хорошо переносится. Побочные реакции со стороны кишечника наблюдаются несколько чаще, чем при применении цефотаксима.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

**Аллергические реакции немедленного типа:**

- анафилактический шок;

- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

**Отсроченные аллергические реакции:**

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

**Местные реакции:**

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

**Со стороны ЦНС:**

- головная боль;
- головокружение.

**Со стороны печени:**

- псевдохолелитиаз, гипербилирубинемия и желтуха у новорожденных; особенно у недоношенных;
- транзиторное повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

**Со стороны ЖКТ:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

**Со стороны системы кроветворения (редко):**

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

**Суперинфекции:**

- вагинальный кандидоз;
- кандидоз полости рта;
- колит, вызванный *C. difficile*.

**Передозировка**

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
НПВС и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов	Повышение риска развития кровотечения

Группы и ЛС	Результат
Р-ры, содержащие другие антибактериальные ЛС	Фармацевтическая несовместимость

**Синонимы**

Биотраксон (Польша), Ифициф (Индия), Лендацин (Словения), Лифаксон (Индия), Лонгацеф (Португалия), Мегион (Португалия), Роцефин (Швейцария), Терцеф (Болгария), Тороцеф (Индия), Триаксон (Индия), Троксон (Индия), Форцеф (Турция), Цефаксон (Индия), Цефсон (Турция), Цефтриаксон-АКОС (Россия), Цефтриаксон-КМП (Украина), Цефтриаксон ПНИТИА (Россия), Цеф-трон (Бангладеш)

## Цефуроксим (Cefuroxime)

Антибактериальные ЛС

**Формы выпуска**

Пор. д/ин. 250 мг, 750 мг и 1,5 г

**Принадлежность к фармакологической группе**

Цефалоспорины.

**Антимикробная активность**

**Наиболее активен** в отношении грамположительных кокков — *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы), грамотрицательных бактерий — *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*.

**Умеренно активен** в отношении *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, анаэробных кокков.

**Не действует** на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, другие грамотрицательные энтеробакте-

рии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

### Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 27 и 40 мг/л, после в/в введения 1 г — 110 мг/л.  $T_{1/2}$  в крови — 1,2—1,5 ч. На 30—50% связывается с белками плазмы. **Выводится** в основном с мочой в неизмененном виде. Не подвергается метаболизму.

### Показания

- Внебольничная пневмония.
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом).
- Острый артрит.
- Острый остеомиелит.
- Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину).
- Предоперационная профилактика в хирургии.

### Способ применения и дозы

**В/в или в/м.**

У детей 50—100 мг/кг/сут в 3 введения.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

### Предостережения, контроль за терапией

**С осторожностью назначать пациентам:**

- при почечной недостаточности;
- при беременности;
- кормлении грудью.

### Побочные эффекты

Цефуросим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

### Аллергические реакции немедленного типа:

- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- бронхоспазм.

### Отсроченные аллергические реакции:

- крапивница;
- кожный зуд;
- эритема;
- эозинофилия;
- артралгии;
- васкулит.

### Местные реакции:

- боль при в/м введении;
- флебиты при в/в введении.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение.

### Со стороны печени:

- транзиторное повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

### Со стороны системы кроветворения (редко):

- тромбоцитопения;
- эозинофилия.

### Суперинфекции:

- вагинальный кандидоз.

### Передозировка

**Симптомы:** головокружение, тошнота, рвота.

**Лечение:** отмена ЛС, симптоматическая терапия.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость

Группы и ЛС	Результат
"Петлевые" диуретики	Замедление канальной секреции, снижение почечного клиренса, повышение концентрации в плазме и увеличение $T_{1/2}$ цефуросима
Натрия бикарбоната р-р 2,74%	Фармацевтическая несовместимость

## Синонимы

Аксетил (Кипр), Зинацеф (Италия), Зиннат (Великобритания), Кетоцеф (Хорватия), Суперо (Италия), Цефуксим (Индия), Цефурабол (Россия)

## Цизаприд (Cisapride)

ЛС, повышающие тонус и моторику ЖКТ

## Формы выпуска

Сусп. для приема внутрь 1 мг/мл

Табл. 5 мг

Табл. 10 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (агонисты ацетилхолина). Прокинетики — стимуляторы моторики ЖКТ; кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, плохо растворимый в метаноле, растворимый в ацетоне.

## Механизм действия

Стимулирует серотониновые 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы, находящиеся на нейронах интрамуральных сплетений ЖКТ, высвобождает ацетилхолин и повышает чувствительность к нему м-холинорецепторов гладкой мускулатуры ЖКТ. Дополни-

тельно к прокинетическому действию способствует усилению секреции регулярно-го пептида мотилина, который стимулирует моторику желудка и тонкой кишки.

## Основные эффекты

- Повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод, уменьшает число эпизодов его спонтанного расслабления, улучшает пропульсивную моторику пищевода (пищеводный клиренс), усиливает сократительную способность желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет эвакуацию из желудка, устраняет дуоденогастральный рефлюкс желчи, улучшает антродуоденальную координацию, снижает порог антральной стимуляции. Повышает сократительную функцию желчного пузыря, сокращает время пассажа содержимого по тонкой кишке, усиливает пропульсивную моторику толстой кишки.
- Эффект развивается через 30—60 мин после перорального введения.

## Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ,  $C_{\max}$  достигается через 1—2 ч. Биодоступность — 35—40%. Повышение pH желудочного сока понижает абсорбцию. Связывается с белками крови (в основном с альбуминами) на 97,5—98%. Объем распределения — 180 л. Плазменный клиренс составляет 100 мл/мин,  $T_{1/2}$  — 10—12 ч.

Метаболизируется, подвергаясь интенсивному окислительному N-деалкилированию в печени при участии CYP изофермента 3A4 цитохрома P450 с образованием норцизаприда (неактивен и ароматическому гидроксильрованию). Менее 10% выводится в неизменном виде (моча, фекалии), а более 90% выделяется через почки (50%) и кишечник

(50%). У пожилых пациентов концентрация ЛС в плазме выше, чем у больных более молодого возраста.

### Показания

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (монотерапия или в комбинации с антисекреторными средствами).
- Парез желудка (спонтанный, обусловленный диабетической нейропатией, ваготомией или частичной гастрэктомией).
- Синдром функциональной диспепсии, диспептические явления (в т.ч. после холецистэктомии; у больных системной склеродермией), хронический идиопатический запор, функциональный запор у пациентов с синдромом раздраженного кишечника.
- Срыгивание новорожденных.
- Псевдообструкция кишечника.
- Рентгеноконтрастное исследование ЖКТ (для ускорения перистальтики).

### Другие показания:

- профилактика аспирационного синдрома.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** взрослым назначают по 5—10 мг 2—4 раза/сут за 15 мин до еды и перед сном; при необходимости разовая доза может быть увеличена до 20 мг.

Детям в возрасте от 2 мес до 1 года — по 0,15—0,3 мг/кг 2—3 раза/сут; 1—5 лет — по 2,5 мг 2—3 раза/сут; 6—12 лет — по 5 мг 2—3 раза/сут; старше 12 лет — по 5—10 мг 3 раза/сут. Детям до 12 лет — в форме суспензии.

При ХПН суточную дозу уменьшают в 2 раза.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Желудочно-кишечные кровотечения.
- Механическая кишечная непроходимость.

- Перфорация желудка или кишечника,
- Удлинение интервала QT (врожденный синдром удлиненного интервала QT или его наличие в семейном анамнезе), выраженная брадикардия.
- Беременность (особенно III триместр).
- Кормление грудью.
- Недоношенные дети (в течение первых 3 мес после рождения).

### Предостережения, контроль за терапией

- Больным с высоким риском возникновения аритмий или при подозрении на их развитие перед лечением необходимо тщательное обследование, включая ЭКГ, определение уровня электролитов (калия, магния) в сыворотке крови, исследование функции почек.
- При совместном назначении антикоагулянтов рекомендуется контролировать время свертывания крови и корректировать их дозу.
- При возникновении диареи в ходе лечения рекомендуется уменьшить кратность приема.
- При почечной и печеночной недостаточности рекомендуется уменьшить начальную дозу в 2 раза.
- При одновременном употреблении с грейпфрутовым соком следует учитывать, что сок повышает биодоступность цизаприда.

### С осторожностью назначают:

- при заболеваниях ССС, в т.ч. при нарушениях сердечного ритма в анамнезе;
- при снижении концентрации калия и/или магния в плазме;
- при приеме ЛС, удлиняющих интервал QT.

### Побочные эффекты

#### Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- диспепсические расстройства;

- спазм гладких мышц ЖКТ;
- нарушение функции печени (повышение активности печеночных ферментов в крови — АСТ, АЛТ, ЛДГ).

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- в отдельных случаях — судороги, экстрапирамидные расстройства.

#### Аллергические реакции:

- зуд;
- сыпь;
- крапивница;
- бронхоспазм.

#### Со стороны ССС:

- удлинение интервала QT;
- желудочковые аритмии (в т.ч. фибрилляция желудочков).

#### Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- гранулоцитопения;
- апластическая анемия;
- панцитопения.

#### Другие эффекты:

- миалгия;
- учащенное мочеиспускание (при использовании высоких доз).

### Передозировка

**Симптомы:** абдоминальная боль, рвота, диарея, птоз, тремор, диспноэ, аритмия, катаlepsия, кататония, снижение АД, генерализованные судороги.

**Лечение:** промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия, направленная на нормализацию сердечного ритма и поддержание жизненно важных функций.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты	Повышение их всасывания и усиление соответствующих эффектов

Группы и ЛС	Результат
Антихолинэстеразные препараты	Усиление действия на ЖКТ
Барбитураты	Повышение их всасывания и усиление соответствующих эффектов
Бензодиазепины	Повышение их всасывания и усиление соответствующих эффектов
Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов	Повышение их всасывания и усиление соответствующих эффектов
Другие ЛС	Уменьшение всасывания ЛС из желудка
Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, эритромицин, миконазол, кларитромицин, флуконазол, троландомицин)	Увеличение концентрации цизаприда в плазме и повышение риска развития побочных эффектов, в т.ч. фатальной аритмии
М-холиномиметики	Усиление действия на ЖКТ
ЛС, удлиняющие интервал QT	Повышение вероятности развития аритмий, в т.ч. фатальной
М-холиноблокирующие средства	Антагонистическое действие в отношении ЖКТ
Парацетамол	Повышение всасывания парацетамола и усиление его эффектов
Циметидин	Ускорение абсорбции цизаприда
Этанол	Повышение всасывания этанола и усиление его эффектов

### Синонимы

Цисап (Югославия), Цисапид (Индия), Сизапро (Индия), Перистил (Индия), Кординакс (Бельгия)

## Циклоспорин А (Ciclosporinum A)

Иммуносупрессоры

### Формы выпуска

Капс. 25 мг; 50 мг; 100 мг

Р-р для приема внутрь 0,1 г/мл

Конц. д/инф. 50 мг/мл



## **Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры**

Иммунодепрессивное ЛС, циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот.

## **Механизм действия**

Подавляет развитие реакций клеточного типа, включая иммунитет в отношении аллотрансплантата, кожную гиперчувствительность замедленного типа, аллергический энцефаломиелит, артрит, обусловленный адьювантом Фрейнда, болезнь "трансплантат-против-хозяина", а также зависимое от Т-лимфоцитов образование антител.

Молекулярный механизм действия — связывание с цитоплазматическим белком (17 Kda циклофилин), обладающим пептидил-пропил-цис-транс-изомеразной активностью. Комплекс циклоспорин-циклофилин специфически и конкурентно связывается и ингибирует кальциневрин (серин/треонин фосфатаза). Это приводит к подавлению транскрипционной активности "ранних" генов цитокинов — в первую очередь ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, CD40L, ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ . Блокирование этих цитокинов приводит к подавлению активации Т-лимфоцитов, а следовательно, Т-клеточного иммунного ответа. Действует на лимфоциты обратимо.

Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. Не обладает цитотоксической активностью; синтез медиаторов, регулирующих другими генами и пути клеточного метаболизма не нарушаются. Кроме того, циклоспорин подавляет дифференцировку и программированную гибель (апоптоз) Т-лимфоцитов, способствуя тем самым развитию толерантности.

В многочисленных контролируемых исследованиях было убедительно дока-

зано, что циклоспорин является весьма эффективным ЛС для лечения РА, вызывающим не только симптоматическое улучшение, но и оказывающим базисное противоревматическое действие. При оценке клинической эффективности отмечено уменьшение выраженности боли, функциональной способности, продолжительности утренней скованности и выраженности синовита, снижение концентрации острофазовых белков, уменьшение дозы глюкокортикостероидов, замедление прогрессирования суставной деструкции по данным рентгенологического исследования.

В настоящее время накоплен определенный опыт применения циклоспорина при системной красной волчанке: у пациентов резистентных к терапии глюкокортикоидами и цитотоксиками отмечено снижение активности болезни по индексу SLEDAI, нормализация мочевого осадка, уменьшение кожных проявлений, артрита, серозита, спленомегалии, увеличение гемоглобина, тромбоцитов, С3 и С4 компонентов комплемента, снижение титров анти-ДНК, стабилизация мочевого синдрома, уменьшение общей активности болезни (индекс SLEDAI). По данным серийных пункционных биопсий почек у пациентов с активным волчаночным нефритом IV или III классов по классификации ВОЗ, отмечена положительная динамика морфологических проявлений активности волчаночного нефрита.

Тем не менее до сих пор не проведены контролируемые испытания эффективности циклоспорина по сравнению со стандартной терапией, не известно влияние длительного применения ЛС на отдаленный прогноз болезни и истинный спектр токсических эффектов.

## **Фармакокинетика**

**Абсорбируется** из ЖКТ в кровь не полностью, и степень всасывания может

меняться. Абсорбция снижается после пересадки печени, при заболеваниях печени или патологии ЖКТ (диарея, рвота, илеус). **Биодоступность** — 30%, увеличивается при повышении дозы и продолжительности лечения. Интенсивно связывается с белками и форменными элементами крови (концентрация в цельной крови в 2—9 раз выше, чем в плазме). **Связывается** с белками крови 90% (преимущественно с липопротеинами). Распределяется главным образом вне кровяного русла; присутствует в плазме — 33—47%, в лимфоцитах — 4—9%, в гранулоцитах — 5—12%, в эритроцитах — 41—58%.  $C_{\max}$  достигается через 1,5—3,5 ч после перорального приема.  $T_{1/2}$  — 19 ч у взрослых и 7 ч — у детей, независимо от дозы или пути введения. Секретируется с грудным молоком.

**Метаболизируется** печенью, ферментом Р450 3А, в меньшей степени гастроинтестинальной системой, почками. Описано по крайней мере 25 метаболитов, многие из которых биологически активны и токсичны, но в меньшей степени, чем сам циклоспорин. **Выводится** с желчью; почками — 6% введенной пероральной дозы 0,1% — в неизмененном виде).

## Показания

- Аутоиммунные заболевания: эндогенный увеит (активный, угрожающий зрению увеит среднего или заднего участка глаза неинфекционной этиологии, если обычная терапия не дает результата или приводит к тяжелым побочным эффектам), увеит Бехчета (с рецидивирующими приступами воспаления, затрагивающего сетчатку; атопический дерматит (в тяжелой форме, в случаях, когда показана системная терапия); нефротический синдром (в стадии ремиссии, стероид-за-

висимая и стероид-резистентная форма); псориаз (тяжелое упорное течение, недостаточный ответ на системное лечение); ревматоидный артрит (тяжелые формы активного течения в случаях, когда классические медленно действующие противоревматические ЛС неэффективны или их применение невозможно).

- В комбинации с другими иммуносупрессивными ЛС и глюкокортикостероидами — для профилактики реакции отторжения при пересадке костного мозга, почки, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких или поджелудочной железы.
- Болезнь "трансплантат-против-хозяина" (профилактика и лечение), отторжение трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

## Способ применения и дозы

**В/в** (капельно) по 150—350 мг 1 р/сут.

Правила приготовления и введения инфузионного раствора: концентрат следует разбавлять в соотношении 1:20—1:100 физиологическим раствором или 5% раствором декстрозы и вводить в течение примерно 2—6 ч.

**Внутрь** по 75—500 мг 2 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 0,5 г.

**Максимальная суточная доза:** 1 г.

**Средняя суточная доза у детей:**

6 мг/кг.

Если при монотерапии циклоспорином не удастся достичь желаемого эффекта, возможно комбинирование с малыми дозами глюкокортикостероидами, внутрь. Если через 3 мес лечения положительного эффекта не наблюдается, терапию следует прекратить. Для поддерживающего лечения дозу следует медленно уменьшить до минимальной эффективной.

При увеличении уровня креатинина более чем на 30% необходимо уменьшить дозу ЛС на 0,5—1,0 мг/кг/сут в течение 1 мес. При снижении уровня креатина на 30% продолжить лечение ЛС. При сохранении 30% увеличения концентрации креатинина прекратить лечение. При снижении содержания креатинина на 10% по сравнению с базальным уровнем возобновить лечение.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к полиоксипропилированному касторовому маслу).
- Тяжелое нарушение функции почек.
- Артериальная гипертензия.
- Злокачественные новообразования.

### Предостережения, контроль за терапией

Лечение следует проводить только в специализированных лечебных учреждениях. Для приготовления инфузионного раствора желательно использовать стеклянные контейнеры. Пластмассовые емкости можно применять только в том случае, когда они соответствуют спецификациям для "Пластмассовых контейнеров для крови" Европейской Фармакопеи (полиоксипропилированное касторовое масло, содержащееся в концентрате, может вызвать экстракцию фталата из поливинилхлорида. Контейнеры и их пробки не должны содержать силиконовое масло и другие жирные вещества.

#### Во время лечения следует:

- контролировать функциональное состояние почек и печени, АД; калий, магний в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек); концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, "печеночных" ферментов, амилазы и липидов в сыворотке (до начала лечения и после

первого месяца лечения) — если повышение концентрации липидов, мочевины, креатинина, билирубина, "печеночных" ферментов в крови имеет стойкий характер, необходимо снижение доз циклоспорина;

- в течение по крайней мере первых 30 мин после начала вливания и через небольшие промежутки времени в последующем контролировать состояние пациентов, получающих циклоспорин (непрерывное наблюдение);
- при появлении первых признаков анафилактической реакции прекратить вливание (с целью профилактики анафилактических реакций показано введение антигистаминного ЛС перед в/в инфузией);
- учитывать, что в связи с риском возникновения анафилактических реакций, в/в введение циклоспорина применяют только в тех случаях, когда пациент не может принимать циклоспорин внутрь (рекомендуется по возможности как можно быстрее перейти на пероральный прием циклоспорина);
- помнить, что пациенты, получающие циклоспорин, менее подвержены инфекциям по сравнению с теми, которые получают другие иммунодепрессанты;
- определяя дозы циклоспорина, дающие достаточный иммунодепрессивный эффект, для пациентов, перенесших пересадку печени, необходимо применять специфические моноклональные антитела или проводить параллельное определение с использованием как специфических, так и неспецифических моноклональных антител;
- при развитии артериальной гипертензии начать гипотензивное лечение.

#### С осторожностью назначают:

- при приеме потенциально нефротоксических ЛС (ацикловир, аминоглико-

зидные антибиотики, ципрофлоксацин, амфотерицин В).

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- панкреатит;
- боли в животе;
- гепатотоксичность (повышение уровня трансаминаз, билирубина).

### Со стороны ЦНС:

- тремор;
- головная боль;
- парестезии;
- эпилептический синдром;
- гиперестезия;
- мышечные спазмы;
- мышечная слабость;
- миопатия;
- энцефалопатия;
- нарушение зрения;
- нарушение сознания;
- нарушение движений.

**Аллергические реакции** (их возникновение связано с полиоксиэтилированным касторовым маслом; входящим в состав концентрата для инфузий):

- кожная сыпь;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- изменения АД;
- тахикардия;
- "приливы" крови к коже лица и верхней части грудной клетки;
- бронхоспазм;
- в тяжелых случаях — шок.

### Со стороны мочевыделительной системы:

- нефропатия (часто бессимптомная);
- интерстициальный фиброз с клубочковой атрофией;
- гематурия.

### Со стороны системы кроветворения:

- анемия;
- тромбоцитопения;

**На фоне микроангиопатической гемолитической анемии и почечной недостаточности:**

- гемолитический уремический синдром;
- аритмии.

### Со стороны ССС:

- повышение АД (часто бессимптомное; особенно у пациентов после пересадки сердца); отеки.

### Со стороны обмена веществ:

- гипомагниемия;
- гиперкалиемия;
- гиперлипидемия.

### Другие реакции:

- лимфопролиферативные заболевания после трансплантации: лимфома, злокачественные болезни кожи;
- гиперплазия десен (кровоточивость, гиперчувствительность, расширение);
- гипертрихоз;
- повышенное чувство усталости;
- жжение в кистях рук и ступнях ног;
- увеличение массы тела;
- дисменорея;
- аменорея;
- бронхоспазм;
- слабость.

## Передозировка

**Симптомы** нарушение функции почек.

**Лечение:** симптоматическая терапия. Циклоспорин практически не выводится из организма при гемодиализе и гемоперфузии с использованием активированного угля. Необходимо снижение дозы на 25—50% у пациентов, у которых на фоне лечения отмечается повышение АД, рост уровня креатинина (более чем на 30% от исходного значения). При невозможности проконтролировать побочный эффект или в случае тяжелого нарушения функции почек ЛС отменяют.

# Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Повышение риска развития нефротоксичности аминогликозидов
Андрогены	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Барбитураты	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Бета-адреноблокаторы	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Вакцины живые	Ослабление действия вакцин (использование живых ослабленных вакцин следует избегать)
Глюкокортикостероиды	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Иммуносупрессоры	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Ингибиторы АПФ	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Ингибиторы протеаз ВИЧ	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Калийсберегающие диуретики	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Калийсодержащие ЛС	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Калийсодержащие пенициллины	Не следует назначать при лечении циклоспорином
НПВС	Повышение риска развития нефротоксичности НПВС (необходимо снижение дозы обоих ЛС)
Пероральные контрацептивы	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Пища, богатая калием	Избегать при лечении циклоспорином

Группы и ЛС	Результат
Производные бензодиазепина	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Сердечные гликозиды	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Фторхинолоны	Повышение риска развития нефротоксичности фторхинолоны
Эстроген-гестагенные ЛС	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Эстрогены	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
PVVA-терапия	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи, псориаз
Азатиоприн	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Активированный уголь	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи
Аллопуринол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Аминоглутетимид	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Амфотерицин В	Повышение риска развития нефротоксичности амфотерицина В
Бромкриптин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Вальпроат натрия	Усиление действия вальпроата натрия
Верапамил	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Гепарин	Не следует назначать при лечении циклоспорином

Группы и ЛС	Результат
Грейпфрутовый сок	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Даназол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Джозамицин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Дигоксин	Снижение клиренса и объема распределения дигоксина, увеличение токсичности дигоксина
Диклофенак	Повышение риска возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии
Дилтиазем	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Доксициклин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Изониазид	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Индометацин	Повышение риска возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии
Итраконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Карбамазепин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Кетоконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Кларитромицин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности

Группы и ЛС	Результат
Колхицин	Повышение риска развития нефротоксичности колхицина; увеличение риска развития миалгии и слабости
Ловастатин	Повышение риска возникновения рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Мелфалан	Повышение риска развития нефротоксичности мелфалана
Меркаптопурин	Повышение риска развития избыточной иммуносупрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Метаклопрамид	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Метамизол натрия	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Метоклопрамид	Увеличение концентрации циклоспорина за счет ингибции его метаболизма
Метоксален	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи
Миконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Миноксидил	Усиление гипертрихоза
Напроксен	Повышение риска возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии
Нафциллин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Никардипин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент СYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Нифедипин	Увеличение риска развития гиперплазии десен
Преднизолон	Снижение клиренса преднизолона, лечение высокими дозами преднизолона может повышать концентрацию циклоспорина в крови

Группы и ЛС	Результат
Прогестерон	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Пропафенон	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Рифампицин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Симвастатин	Повышение риска возникновения рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Сукцинилхолин	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Сульфадимидин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Теofilлин	Усиление действия теофиллина
Тиклопидин	Снижение концентрации циклоспорина за счет индукции метаболизма
Триметоприм	Повышение риска развития нефротоксичности триметоприма; ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Триоксален	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи
Фенитоин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Флуконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Хинидин	Усиление действия хинидина
Хлорамбуцил	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Циклофосфамид	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний

Группы и ЛС	Результат
Циметидин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Эритромицин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование P450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности

## Синонимы

Веро-Циклоспорин (Индия), Веро-Циклоспорин (Россия), Имуспорин (Индия), Консупрен (Чешская Республика), Консупрен (Чешская Республика/Великобритания), Панимун Биорал (Индия), Р-Иммун (Индия), Сандиммун (Швейцария), Сандиммун Неорал, Циклоспорин (Россия), Циклоспорин Гексал (Германия)

## Циклофосфамид (Cyclophosphamidum)

Цитостатики

## Формы выпуска

Табл., п.о., 50 мг

Драже 50 мг

Пор. лиоф. д/ин. 100 мг; 200 мг; 500 мг; 1000 мг

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Противоопухолевое ЛС алкилирующего действия, производное азотистого иприта.

## Механизм действия

Является неактивной транспортной формой, распадающейся под действием

фосфатаз с образованием активного компонента непосредственно в клетках опухоли, "атакует" нуклеофильные центры белковых молекул, нарушает синтез ДНК и РНК, блокирует митотическое деление и вызывает необратимое повреждение клеток.

Оказывает влияние на различные этапы клеточного и гуморального иммунного ответа и вызывает:

- абсолютную Т- и В-лимфопению с преимущественной элиминацией В-лимфоцитов;
- подавление бласттрансформации лимфоцитов в ответ на антигенные, но не митогенные стимулы;
- подавление синтеза антител и кожной замедленной гиперчувствительности;
- снижение уровня иммуноглобулинов, развитие гипогаммглобулинемии;
- подавление функциональной активности В-лимфоцитов *in vitro*.

### Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. **Биодоступность** составляет 75%. При пероральном приеме концентрация циклофосфида и его метаболитов в тканях такая же, как при в/в введении.

После в/в введения  $C_{\max}$  метаболитов достигается через 2—3 ч, концентрация быстро уменьшается в первые 24 ч (в крови определяется в течение 72 ч). **Биодоступность** — 90%. **Объем распределения** — 0,6 л/кг. **Связывается** с белками плазмы на 12—14%, для некоторых активных метаболитов — более 60%.

Метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  — до 7 ч у взрослых, 4 ч — у детей.

**Выводится** почками (в виде метаболитов 60%, в неизменном виде 5—25%) и с желчью. Нарушение функции почек приводит к нарастанию иммуносупрессивной и токсической активности. Возможно выведение с помощью диализа.

### Показания

- Аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, псориатический артрит, системные заболевания соединительной ткани, узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стросса, ревматоидный васкулит, гранулематоз Вегенера, аутоиммунная гемолитическая анемия, нефротический синдром, подавление реакции отторжения трансплантата.
- Мелкоклеточный рак легкого.
- Рак яичников, рак шейки и тела матки.
- Рак молочной железы.
- Рак мочевого пузыря, рак предстательной железы.
- Нейробластома, ретинобластома.
- Лимфогранулематоз, лимфосаркома, неходжкинские лимфомы, ретикулосаркома, остеогенная саркома.
- Множественная миелома, хронические лимфо- и мелолейкозы, острые лимфо-, миело- и монобластные лейкозы.
- Опухоль Вильмса, саркома Юинга.
- Грибовидный микоз.
- Семинома яичка.

### Способ применения и дозы

**В/в, в/м** по 0,2—0,4 г 1 р/сут или 0,5—1 г 1 р в 2—5 дней или 1,5—3 г 1 р в 10—20 дней.

Для приготовления раствора 100 мг растворяют в 5 мл, 200 мг — в 10 мл, 500 мг — в 25 мл воды для инъекций (нельзя использовать физиологический раствор).

**Внутрь** по 50—100 мг 1—2 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 1,5 г (в/в или в/м).

**Максимальная суточная доза:** 1,5 г (в/в или в/м).

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипо- и аплазия костного мозга.
- Выраженная кахексия.



- Анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- Терминальные стадии онкологических заболеваний.
- Беременность.
- Кормление грудью.

## Предостережения, контроль за терапией

### Во время лечения следует:

- контролировать картину периферической крови (во время основного курса — 2 раза в нед, при поддерживающей терапии — 1 раз в нед) и мочевого осадка;
- прекратить терапию циклофосфамидом при снижении лейкоцитов до 2500/мкл и тромбоцитов — до 100 000/мкл;
- при применении более высоких доз с целью профилактики геморрагического цистита использовать уромитексан (месна) и потреблять больше жидкости.

При применении циклофосфамида для лечения неопухолевых заболеваний рекомендуется чрезвычайная осторожность из-за возможного канцерогенного действия ЛС при длительном применении.

С осторожностью назначают при тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- токсический гепатит.

### Со стороны ЦНС:

- головная боль.

### Со стороны мочевыделительной системы:

- абактериальный геморрагический цистит.

### Со стороны системы кроветворения:

- лейкопения;

- тромбоцитопения.

### Другие реакции:

- алопеция;
- миалгия;
- оссалгия.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта за счет уменьшения синтеза прокоагулянтных факторов в печени
Барбитураты	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Вакцины, содержащие убитые или живые вирусы	Уменьшение образования антител к вакцине
Гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемического действия
Глюкокортикоиды	Ослабление выраженности эффекта циклофосфамида (в т.ч. токсического)
Гормоны щитовидной железы	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Трициклические антидепрессанты	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Адриамицин	Увеличение кардиотоксичности адриамицина
Аллопуринол	Развитие более выраженной миелодепрессии при одновременном приеме аллопуринола
Пробенецид	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и повышение риска развития нефропатии
Рубромицин	Увеличение кардиотоксичности рубромицина
Теофиллин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Хингамин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Хлорпромазин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида

## Синонимы

Циклофосфамид (Латвия), Циклофосфан (Россия), Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый (Россия), Циклофосфана таблетки, покрытые оболочкой, 0,05 г (Россия), Цитоксан (США), Эндоксан (Швейцария)

# Циметидин (Cimetidine)

Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых  
рецепторов

## Формы выпуска

Табл., п.о., 200 мг; 400 мг; 800 мг

Табл. 200 мг; 400 мг; 800 мг

Р-р д/ин. 200 мг/2 мл

## Механизм действия

Снижает концентрацию  $H^+$ , а также объемом желудочной секреции, т.е. тормозит секрецию пепсина, не влияя на его концентрацию. Тормозит гистамин-опосредованную и базальную кислотопродукцию у пациентов с дуоденальной язвой на 95% в течение 5 ч и ночную секрецию — на 80%. Мало влияет на карбахолиновую гиперсекрецию.

Усиливает защитные механизмы слизистой оболочки желудка и способствует заживлению, связанных с воздействием кислоты ее повреждений (в т.ч. прекращению желудочно-кишечных кровотечений и рубцеванию стрессовых язв), путем увеличения образования желудочной слизи, содержания в ней гликопротеинов, стимуляции секреции гидрокарбоната слизистой оболочкой желудка, эндогенного синтеза в ней простагландинов и скорости регенерации.

Уменьшает содержание восстановленного цитохрома P450 и значительно подавляет анилингидроксилазную активность монооксигеназ печени.

При крапивнице блокирует  $H_2$ -гистаминовые рецепторы в кровеносных сосудах кожи, частично ответственных за развитие воспалительной реакции.

Оказывает антиандрогенное действие (блокирует дигидротестостерон). Вызывает транзиторное (не имеющее клинического значения) повышение уровня

пролактина (только при в/в струйном введении).

После приема внутрь 300 мг терапевтическое действие начинается через 1 ч и сохраняется в течение 4—5 ч.

## Фармакокинетика

Хорошо абсорбируется из ЖКТ.  $C_{max}$  составляет 45—90 мин. Связывается с белками плазмы на 20%. Пероральный и парентеральный пути введения обеспечивают сравнимые по продолжительности эффекта уровни терапевтической концентрации. При длительной инфузии концентрация в плазме зависит от скорости инфузии и индивидуальном клиренсе ЛС. Проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием основного метаболита — сульфоксида.  $T_{1/2}$  — 2 ч.

**Выводится** почками в виде метаболитов: после перорального приема разовой дозы через 24 ч выводится 48%, после парентерального или перорального назначения — 75%.

## Показания

- НПВС-гастропатия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Рецидивирующие послеоперационные язвы.
- Язвенные повреждения слизистой оболочки ЖКТ (в т.ч. стрессовые и лекарственные).
- Рефлюкс-эзофагит.
- Изжога, связанная с гиперхлоргидрией.
- Синдром Золлингера—Эллисона.
- Системный мастоцитоз.
- Полиэндокринный аденоматоз.
- Эрозивный гастрит.
- Кровотечения (в т.ч. послеоперационные) из верхних отделов ЖКТ (лечение и профилактика).
- Аспирационный пневмонит (профилактика).

- Ревматоидный артрит.
- Недостаточность ферментов поджелудочной железы.
- Острая форма крапивницы ( в качестве вспомогательной терапии).

### Способ применения и дозы

**В/в** по 0,2 г 4—6 р/сут.

**Внутрь** по 0,2—0,25 г 4 р/сут.

**Максимальная разовая доза:** 0,4 г.

**Максимальная суточная доза:** 1,2 г.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Нейтропения.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Предостережения, контроль за терапией

Перед началом лечения необходимо исключить наличие карциномы желудка, т.к. лечение циметидином может маскировать ее симптомы.

#### Во время лечения следует:

- учитывать возможную маскировку симптомов и временное улучшение состояния у пациентов с раком желудка;
- учитывать у пациентов с ИВЛ возможный рост некоторых микроорганизмов в содержимом желудка, которые затем могут вызвать пневмонию или другие инфекции дыхательных путей;
- у пожилых пациентов контролировать функции почек и сердечно-сосудистой системы; выбирать соответствующий режим дозирования;
- учитывать, что блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов могут противодействовать влиянию пентагастрина и гистамина на кислотообразующую функцию желудка, поэтому в течение 24 ч, предшествующих тесту, применять

блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов не рекомендуется;

- осуществлять контроль показателей функции печени, почек и периферической крови (при длительном лечении);
- учитывать, что циметидин может быть причиной ложноотрицательного результата при проведении диагностических кожных проб для выявления аллергической кожной реакции немедленного типа (подавляют кожную реакцию на гистамин);
- воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций;
- избегать употребления продуктов, напитков и ЛС, вызывающих раздражение слизистой оболочки желудка.

При прекращении терапии наблюдаемая гинекомастия (практически всегда обратима).

Отмену циметидина производят постепенно (из-за возможности развития рецидивов заболевания).

#### С осторожностью назначают:

- пациентам с сердечной недостаточностью;
- пациентам с заболеваниями органов кроветворения;
- при циррозе печени с портосистемной энцефалопатией (в анамнезе);
- детям до 16 лет.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- метеоризм;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- снижение всасывания витамина  $B_{12}$ ;

- при резкой отмене — рецидив язвенной болезни.

#### Со стороны ЦНС:

- повышенная утомляемость;
- сонливость;
- головокружение;
- парестезии;
- депрессия;
- галлюцинации;
- спутанность сознания (чаще у пожилых пациентов при нарушении функции печени и/или почек).

#### Аллергические реакции:

- кожные высыпания;
- зуд;
- гиперемия;
- ангионевротический отек.

#### Со стороны ССС:

- брадикардия;
- тахикардия;
- АВ-блокада;

#### При быстром в/в введении:

- аритмии (в исключительных случаях — асистолия);
- снижение АД.

#### Со стороны системы кроветворения:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- панцитопения;
- апластическая анемия.

#### Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгия;
- миалгия.

#### Со стороны мочевыделительной системы:

- интерстициальный нефрит (гиперкреатининемия, повышение содержания мочевины);
- отеки;

#### Другие эффекты:

- иммунодепрессия;
- гиперпролактинемия;
- гинекомастия;
- снижение концентрации

- паратгормона;
- ксеродермия;
- выпадение волос.

### Передозировка

**Симптомы:** угнетение дыхательного центра, тревога, брадикардия, иногда — тахикардия, сухость во рту.

**Лечение:** при пероральном приеме в первые 4 ч показано промывание желудка. При необходимости проводят гемодиализ, за пациентом устанавливают наблюдение и проводят симптоматическое лечение.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Андрогены	Снижение эффективности андрогенов
Антациды	Замедление абсорбции циметидина (при одновременном применении перерыв между приемом антацидов и циметидина должен быть не менее 1—2 ч)
Барбитураты	Снижение эффективности барбитуратов (взаимно)
Бета-адреноблокаторы	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия бета-адреноблокаторов
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Увеличение эффективности БМКК
Миелодепрессирующие ЛС	Увеличение риска развития нейтропении
М-холиноблокаторы	Увеличение эффективности М-холиноблокаторов
Непрямые антикоагулянты	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия непрямых антикоагулянтов
Опиоидные анальгетики	Увеличение выраженности побочных эффектов опиоидных анальгетиков
Трициклические антидепрессанты	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия трициклических антидепрессантов
Щелочные р-ры с рН более 8	Фармацевтически несовместим
Аминофиллин (р-р)	Фармацевтически несовместим
Амфотерицин В (р-р)	Фармацевтически несовместим
Гентамицин (р-р)	Фармацевтически несовместим

Группы и ЛС	Результат
Диазепам	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия диазепама
Дипиридамол (р-р)	Фармацевтически несовместим
Кетоконазол	Уменьшение всасывания кетоконазола
Лидокаин	Снижение печеночного клиренса лидокаина (необходима корректировка дозы)
Метоклопрамид	Уменьшение всасывания циметидина
Метронидазол	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия метронидазола
Пенициллин (р-р)	Фармацевтически несовместим
Пентобарбитал (р-р)	Фармацевтически несовместим
Полимиксин В (р-р)	Фармацевтически несовместим
Прокаинамид	Повышение концентрации в плазме прокаинамида вследствие конкуренции за активную канальцевую секрецию
Пропранолол	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия пропранолола
Сукральфат	Замедление абсорбции циметидина (при одновременном применении перерыв между приемом антацидов и циметидина должен быть не менее 1—2 ч)
Теофиллин	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия теофиллина
Фенитоин	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия фенитоина
Фенобарбитал (р-р)	Фармацевтически несовместим
Хинин	Снижение клиренса хинина
Хлордiazепоксид	Увеличение $T_{1/2}$ и усиление действия хлордiazепоксида
Хлорпромазин	Уменьшение всасывания хлорпромазина
Цефалоспорин (р-р)	Фармацевтически несовместим
Этанол	Незначительное повышение уровня этанола в плазме (клинически незначимо)

### Синонимы

Гистодил (Венгрия), Гистодил (Россия), Циметидин (Болгария), Циметидин (Великобритания), Циметидин (Венгрия),

Циметидин (Индия), Циметидин (Индонезия), Циметидин (Ливан), Циметидин (Республика Корея), Циметидин (Швейцария), Циметидин Стада международный (Германия)

## Цинка сульфат (Zinc sulfate)

Другие ЛС

### Формы выпуска

Табл., п.о., 124 мг

### Принадлежность к фармакологической группе

Препарат цинка; сам цинк — микроэлемент.

### Механизм действия

Цинк участвует в метаболизме, в различных биохимических реакциях, стабилизации клеточных мембран, влияет на процессы регенерации, передачу нервных импульсов; усиливает действие инсулина, способствует синтезу кортизола. Ионы цинка коагулируют белки с образованием альбуминатов. В зависимости от глубины проникновения развивается подсушивающий, вяжущий и раздражающий эффекты, последний обуславливает рвоту (раздражение соответствующих зон слизистой оболочки желудка и рефлекторное возбуждение рвотного центра). Противомикробная активность является следствием коагуляции белков микроорганизмов. В микроколичествах резорбируется и субстратно стимулирует ряд ферментных систем — щелочную фосфатазу, АПФ, алкогольдегидрогеназу, супероксиддисмутазу, карбоангидразу и др.

### Основные эффекты

Оказывает при местном применении вяжущее, подсушивающее, антисептическое и противовоспалительное действие.

При приеме внутрь стимулирует процессы регенерации кожи и рост волос, оказывает иммуномодулирующее и рвотное действие (в больших дозах). Эффективен при лечении угревой сыпи и гнездной алопеции.

### Показания

- Дефицит цинка в организме с нарушениями анаболических и иммунологических процессов (профилактика и лечение).
- В составе комплексной терапии — заболевания печени, сахарный диабет, длительная терапия глюкокортикоидами (особенно в момент отмены препаратов).

### Другие показания:

- в составе комплексной терапии — гипогонадизм, энтеропатический акродерматит, гнездное облысение, детский церебральный паралич;
- труднозаживающие раны (вспомогательное лечение).

### Способ применения и дозы

**Внутрь.** Таблетки нельзя делить или разжевывать. При состояниях, связанных с недостатком цинка, взрослым назначают по 124 мг 3 р/сут, по мере исчезновения симптомов — 124 мг/сут, детям старше 4 лет — 124 мг/сут.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.

### Предостережения, контроль за терапией

- При длительном применении препарата следует учитывать вероятность возникновения дефицита меди.
- Избегать употребления этанолсодержащих напитков.

**Следует с осторожностью назначать препарат:**

- при дефиците меди.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

**при приеме высоких доз:**

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- изжога;
- редко: металлический привкус во рту.

#### Со стороны органов кроветворения (при приеме высоких доз):

- лейкопения (с гипертермией, ознобом, болью в горле);
- сидеробластная анемия (слабость, снижение концентрации меди в плазме).

#### Со стороны ЦНС:

**редко:**

- головная боль;
- головокружение.

#### Другие эффекты:

- аллергические реакции.

### Передозировка

**Симптомы:** жгучая боль в полости рта и горле, водянистый или кровавый понос, отрыжка, рвота, снижение АД, отек легких, возможны гематурия, анурия, коллапс, судороги, гемолиз.

**Лечение:** принять большое количество молока или воды; эдетовой кислоты кальций-динатриевую соль в/м или в/в.

### Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Витаминно-минеральные комплексы	В отдельных случаях возможно применение препарата в сочетании с витаминно-минеральными комплексами
Препараты железа (высокие дозы)	Значительное уменьшение всасывания цинка (препарат должен применяться не ранее 2 ч после приема этих ЛС)
Препараты меди	Снижение всасывания препаратов меди (препарат следует применять не ранее 2 ч после приема этих ЛС)

Группы и ЛС	Результат
Тиазидные диуретики	Усиление выведения цинка с мочой
Тетрациклины	Снижение всасывания тетрациклинов (препарат следует применять не ранее 2 ч после приема этих ЛС)
Щелочнореагирующие вещества	Фармацевтически несовместим (образует гидрат цинка оксида)
Ихтиол	Фармацевтически несовместим: образует плохо растворимые соединения, а с протарголом — подвергается коагуляции
Пеницилламин и другие комплексообразующие средства	Значительное уменьшение всасывания цинка (препарат должен применяться не ранее 2 ч после приема этих ЛС)
Протаргол	Фармацевтически несовместим: образует плохо растворимые соединения
Свинец	Фармацевтически несовместим: образует плохо растворимые соединения
Соли серебра	Фармацевтически несовместимы: образуют плохо растворимые соединения
Фолиевая кислота	Нарушение всасывания цинка
Хинин	Фармацевтически несовместим: образует плохо растворимые соединения
Цитраль	Фармацевтически несовместим: образует плохо растворимые соединения

## Синонимы

Цинктерал (Польша)

## Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Антибактериальные ЛС

## Формы выпуска

Табл., п/о., 250 мг, 500 мг, 750 мг;

Р-р д/инф. 200 мг/100 мл и 100 мг/50 мл

Конц. д/инф. 100 мг/10 мл;

Капли глазн. 0,3 %

## Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Хинолоны и фторхинолоны.

## Антимикробная активность

Ципрофлоксацин обладает широким спектром антимикробного действия и является наиболее активным *in vitro* препаратом среди ранних фторхинолонов.

**Наиболее активен** в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: большинства микробов семейства *Enterobacteriaceae*, *Vibrio spp.*, *Neisseria spp.*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

**Менее активен** в отношении неферментирующих грамотрицательных микробов, в частности — *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*. В отношении грамположительных микробов (стафилококков и стрептококков) активность ципрофлоксацина ниже, чем в отношении грамотрицательных. **Высоко активен** в отношении *Legionella spp.* и **умеренно активен** в отношении других микроорганизмов, паразитирующих внутриклеточно (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *M. tuberculosis*).

**Мало активен** в отношении энтерококков и большинства анаэробов.

## Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь; абсолютная биодоступность составляет 63—77%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1—1,5 ч и при дозах 250, 500 и 750 мг составляет 0,1, 0,2 и 0,4 мг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание. После 60 мин в/в инфузии в дозах 200 и 400 мг максимум в крови — 2,1 и 4,6 мг/мл, концентрация в плазме через 12 ч — 0,1 и 0,2 мкг/мл соответственно. С белками плазмы связывается 20—40%.

**Проникает** в ткани, жидкости и клетки, создавая высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, лег-

ких, слизистой бронхов и синусов, женских половых органах, фагоцитирующих клетках (полинуклеарах, макрофагах), моче, мокроте, желчи, жидкости кожного волдыря; обнаруживается в предстательной железе, спинномозговой жидкости (менее 10% уровня в плазме, при менингите — до 45% и более), слюне, коже, жировой ткани, мышцах, костях, хрящах, проходит через плаценту.  $T_{1/2}$  при приеме внутрь — 3,5—5 ч, при в/в введении — 5—6 ч.

**Биотрансформируется** в печени (15—30%) с образованием малоактивных метаболитов. **Выводится** в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизмененном виде (при приеме внутрь — 40—50%, после в/в введения — 50—70%) и в виде метаболитов (при приеме внутрь — 15%, при в/в введении — 10%), остальная часть — через ЖКТ (с желчью и фекалиями); небольшое количество экскретируется лактирующими молочными железами. Концентрации в моче значительно превосходят МПК для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Не выявлено кумуляции после приема внутрь в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней или в/в введения по 100, 150 и 200 мг 2 р/сут в течение 7 дней.

При циррозе печени фармакокинетика не изменяется, у пациентов с почечной недостаточностью удлиняется  $T_{1/2}$ .

## Показания

- Инфекции ЛОР-органов (синусит, мастоидит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония, кроме пневмококковой, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз).
- Мочеполовые инфекции (цистит, пиелонефрит, простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит).

- Инфекции, передаваемые половым путем (гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, инфекции наружного слухового прохода, абсцессы, целлюлиты).
- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит).
- Кишечные инфекции.
- Туберкулез (тяжелые формы, вызванные резистентными к основным противотуберкулезным ЛС штаммами микобактерий) в сочетании с противотуберкулезными ЛС.
- Профилактика мочевых инфекций при урологических вмешательствах.
- Местно — инфекционно-воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы).

## Способ применения и дозы

**Внутрь** (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости) по 250 мг (при тяжелых инфекциях — по 500—750 мг) 2 р/сут. **В/в** — по 200—400 мг (при тяжелых инфекциях — 600—800 мг) 2 р/сут. Продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 200 мг и 60 мин — при дозе 400 мг и выше.

**Местно:** по 1—2 капле в глаз каждые 4 ч, при тяжелых инфекциях — по 2 капле в глаз каждый час.

**Максимальная разовая доза** — 750 мг.

**Максимальная суточная доза** — 2000 мг.

**Средние суточные дозы для взрослых** — 500—1000 мг (внутрь).

## Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к др. фторхинолонам и хинолонам).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.



- Детский и подростковый возраст (до окончания периода интенсивного роста).
- Беременность.
- Кормление грудью (на период лечения прекращают).

## **Предостережения, контроль за терапией**

### **С осторожностью назначают:**

- при патологии ЦНС в анамнезе: психических заболеваниях, эпилепсии, понижении судорожного порога, апopleксии;
- при тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга (риск нарушения кровоснабжения, инсульта);
- в пожилом возрасте;
- при тяжелых нарушениях функции почек и печени (необходим контроль концентрации в плазме крови);
- подросткам до 18 лет (назначается при очень тяжелых инфекциях только в случае резистентности возбудителя к другим химиотерапевтическим ЛС).

В период лечения следует избегать солнечного и УФ облучения, интенсивных физических нагрузок, контролировать питьевой режим, pH мочи.

Может понижать скорость психомоторных реакций, особенно на фоне алкоголя, что следует учитывать пациентам, работающим с потенциально опасными механизмами или управляющими транспортными ЛС.

Если развивается тяжелая диарея, необходимо исключить псевдомембранозный колит (при котором ципрофлоксацин противопоказан).

Одновременное в/в введение барбитуратов требует контроля функции сердечно-сосудистой системы (АД, показатели ЭКГ).

## **Побочные эффекты**

Ципрофлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами как при приеме внутрь, так и при в/в введении. Побоч-

ные реакции при применении ципрофлоксацина встречаются в большинстве случаев в количестве 4—8% и носят чаще всего легкий или умеренный характер.

### **Со стороны ЦНС:**

- острый психоз;
- ажитация;
- спутанность сознания;
- галлюцинации;
- дрожание;
- головокружение;
- головная боль;
- нервозность;
- сонливость;
- бессонница.

### **Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- зуд;
- покраснение;
- одышка;
- отечность лица или шеи;
- васкулит.

### **Со стороны ЖКТ:**

- боль или неприятные ощущения в животе;
- диарея;
- тошнота или рвота.

### **Со стороны почек:**

- интерстициальный нефрит (кровь в моче или мутная моча, повышенная температура, сыпь, отечность стоп или лодыжек).

### **Другие эффекты:**

- фотосенсибилизация.

## **Передозировка**

**Симптомы:** специфических симптомов нет.

**Лечение:** Антидота нет. Отмена ЛС, промывание желудка, применение рвотных ЛС, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи, дополнительно — гемодиализ и перитонеальный диализ; все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций.

## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и (или) магний	Замедление всасывания ципрофлоксацина
Магнийсодержащие слабительные ЛС	Замедление всасывания ципрофлоксацина
Варфарин	Снижение плазменных концентраций ципрофлоксацина
Железа сульфат	Замедление всасывания ципрофлоксацина
Кофеин	Возможно повышение концентрации метилксантинов в крови
Теofilлин	Возможно повышение концентрации метилксантинов в крови

## Синонимы

Акваципро (Индия), Арфлокс (Индия), Афеноксин (Греция), Веро-ципрофлоксацин (Индия), Зиндолин (Кипр), Ифиципро (Индия), Квинтор (Индия), Квипро (Испания), Лайпроквин (Индия), Липрохин (Индия), Медоциприн (Кипр), Микрофлокс (Индия), Неофлоксин (Бангладеш), Проципро (Индия), Реципро (Индия), Сифлокс (Турция), Тацип (Индия), Цепрова (Индия), Цефобак (Индия), Цилоксан (Бельгия), Циплокс (Индия), Ципринол (Словения), Ципробай (Германия), Ципробид (Индия), Ципрова (Индия), Ципровин (Индия), Ципродар (Иордания), Ципроквин (Индия), Ципролет (Индия), Ципромед (Индия), Цифран (Индия)

	<b>Цифран</b> <b>(Cifran)</b>
	<b>Ranbaxy Laboratories Limited</b> <b>(Индия)</b>
	Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) Хинолоны и фторхинолоны

## Формы выпуска

Табл., п. о., 250 мг и 500 мг

Р-р для инф. 200 мг/100 мл во флаконах

## Антимикробная активность

Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий.

## Показания

### Инфекции и воспалительные заболевания:

- пищеварительной системы;
- желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- дыхательных путей;
- уха, горла и носа;
- почек и мочевыводящих путей;
- половых органов;
- кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей;
- опорно-двигательного аппарата.

## Способ применения и дозы

**Энтериты и колиты с тяжелым течением и высокой температурой:** по 500 мг 2 р/сут (для лечения банальной диареи можно использовать в дозе 250 мг 2 р/сут).

**Инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей:** 250 мг 2 р/сут.

**Заболевания почек и мочевыводящих путей:** по 250 мг, а в осложненных случаях — по 500 мг 2 р/сут.

**Заболевания дыхательных путей:** по 250 мг, а в более тяжелых случаях — по 500 мг 2 р/сут.

**Гинекологические заболевания, простатиты, остеомиелиты:** по 500 мг 2 р/сут.

## Регистрационные удостоверения:

№ 014412/02-2002 от 01.10.2002;

№ 014412/01-2002 от 01.10.2002

## Э

## Эзомепразол (Esomeprazole)

Ингибиторы протонной помпы

### Формы выпуска

Табл., п.о., 20 мг

Табл., п.о., 40 мг

### Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры

Противоязвенное ЛС — ингибитор протонной помпы, L-изомер омепразола, первый моноизомер.

### Механизм действия

Эзомепразол (сульфенамид) — пролекарство; он является слабым основанием и превращается (через 2—4 мин) в активный метаболит в кислой среде канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и необратимо ингибирует протонный насос — мембранную  $H^+-K^+$ -АТФ-азу; при этом подавляет базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты. Оказывает высокоизбирательное действие на париетальные клетки. Уменьшает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсиногена.

### Основные эффекты

Действие наступает через 1 ч после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг 1 р/сут средняя максимальная концентрация соляной кисло-

ты после стимуляции пентагастрином снижается на 90%.

При приеме эзомепразола в дозе 40 мг излечение рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 нед терапии и у 93% — через 8 нед. Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 р/сут в комбинации со стандартными антибактериальными препаратами в течение 1 нед приводит к успешной эрадикации *H. pylori* приблизительно у 90% пациентов. Больным с неосложненной язвой двенадцатиперстной кишки после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов.

### Фармакокинетика

Неустойчив в кислой среде. После приема внутрь быстро **абсорбируется**.  $C_{\max}$  достигается через 1—2 ч. **Биодоступность** при повторном приеме 20 мг однократно в сутки составляет 89%. Объем распределения — 0,22 л/кг. **Связывается** с белками плазмы на 97%. Полностью **метаболизируется** с участием системы цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизируется при участии специфической полиморфной изоформы CYP2C19, при этом образуются гидрокси- и деметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется другой специфической изоформой CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме. Все основные метаболиты фармакологически неактивны.

У пациентов с активным ферментом СYP2C19 (пациенты с активным метаболизмом) системный клиренс составляет 17 л/ч после однократного приема и 9 л/ч — после многократного приема.  $T_{1/2} \approx 1,3$  ч при систематическом приеме в режиме дозирования 1 р/сут. AUC возрастает на фоне многократного приема (нелинейная зависимость от дозы AUC при систематическом приеме является следствием снижения метаболизма при первом прохождении через печень, а также снижения системного клиренса, вызванного ингибированием фермента СYP2C19 эзомерпазолом и/или его сульфосодержащим метаболитом). Не кумулирует (при приеме ежедневно в терапевтических дозах).

**Выводится** до 80% дозы в виде метаболитов почками (менее 1% — в неизмененном виде), остальное количество — с желчью.

У пациентов с неактивным метаболизмом (1—2%) биотрансформация эзомерпазола в основном осуществляется в результате действия СYP3A4. При систематическом приеме 40 мг эзомерпазола 1 р/сут средняя AUC на 100% превышает значение этого параметра у пациентов с активным метаболизмом. Средние значения  $C_{\max}$  в плазме у пациентов с неактивным метаболизмом повышены приблизительно на 60%.

У пациентов пожилого возраста (71—80 лет) метаболизм эзомерпазола не претерпевает значительных изменений.

Метаболизм эзомерпазола у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью сходен с таковым у пациентов с нормальной функцией печени. При тяжелой печеночной недостаточности скорость метаболизма снижена, что сопровождается увеличением AUC в 2 раза. Метаболизм эзомерпазола у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется.

## Показания

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), профилактика рецидивов у пациентов с излеченным эзофагитом, симптоматическое лечение ГЭРБ.
- В составе комбинированной терапии: эрадикация *H. pylori*, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*, профилактика рецидива пептических язв у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*.

## Способ применения и дозы

**Внутрь.** Таблетку следует проглатывать целиком, запивая жидкостью. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

**Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита:** по 40 мг 1 р/сут в течение 4 нед. Рекомендуются дополнительный 4-недельный курс лечения в тех случаях, когда после первого курса симптомы эзофагита остаются. Профилактика рецидивов у пациентов с излеченным эзофагитом: по 20 мг 1 р/сут.

**Симптоматическое лечение ГЭРБ:** 20 мг 1 р/сут — пациентам без эзофагита. Если после 4 нед лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента.

**В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *H. pylori*, лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, профилактика рецидива пептических язв у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*:** эзомерпазол по 20 мг, амоксициллин по 1 г и кларитромицин по 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней.

Больным с почечной недостаточностью и для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности доза не должна превышать 20 мг/сут.

## Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к замещенным бензимидазолам).
- Кормление грудью.

## Предостережения, контроль за терапией

- **С осторожностью препарат следует назначать** при беременности. В настоящее время нет четких клинических данных о применении эзомеразола при беременности. В эксперименте не выявлено отрицательного влияния эзомеразола на развитие эмбриона или плода. Введение рацемического препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных в период беременности, родов, а также в период постнатального развития. Тем не менее назначать препарат беременным следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.
- При наличии любых тревожных симптомов (в т.ч. значительная спонтанная потеря массы тела, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при язве желудка (или при подозрении на нее), следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку лечение эзомеразолом может привести к сглаживанию симптоматики и задержать постановку правильного диагноза.
- Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более 1 года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.
- Во время лечения ингибиторами протонного насоса уровень гастрина в плазме повышается в результате сниженной внутрижелудочной секреции соляной кислоты.
- У пациентов, принимающих ингибиторы протонного насоса в течение дли-

тельного времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и проявляют тенденцию к исчезновению.

## Побочные эффекты

### Со стороны ЖКТ:

**частые (0,01—0,1%):**

- абдоминальная боль, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, запор;

**редкие (0,001—0,01%):**

- сухость во рту.

### Со стороны ЦНС:

**частые (0,01—0,1%):**

- головная боль;

**редкие (0,001—0,01%):**

- головокружение.

### Аллергические реакции:

**редкие (0,001—0,01%):**

- зуд, крапивница.

## Передозировка

**Симптомы:** на настоящий момент не описаны случаи умышленной передозировки. Разовый прием 80 мг эзомеразола не вызывал каких-либо отрицательных последствий.

**Лечение:** специфический антидот неизвестен, диализ малоэффективен, при необходимости следует проводить симптоматическую терапию.


## Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС, метаболизирующиеся с участием CYP2C19 (дiazepam, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др.)	Повышение концентрации их в плазме, т.к. эзомеразол ингибирует CYP2C19 и CYP3A4 (необходимо снижение дозы)
Амоксициллин	Клинически значимых изменений фармакокинетики не выявлено

Группы и ЛС	Результат
Варфарин	Клинически значимых изменений фармакокинетики не выявлено
Диазепам	Снижение на 45% клиренса фермент-субстратного комплекса (CYP2C19-дiazepam) при совместном приеме с 30 мг эзомепразола
Итраконазол	Снижение абсорбции
Кетоконазол	Снижение абсорбции
Кларитромицин	Увеличение AUC эзомепразола в 2 раза при совместном применении эзомепразола с кларитромицином (по 500 мг 2 р/сут), который ингибирует CYP3A4 (корректировка дозы эзомепразола не требуется)
Фенитоин	Повышение минимальной концентрации фенитоина в плазме у больных эпилепсией на 13% при сочетании его с 40 мг эзомепразола (необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене)
Хинидин	Клинически значимых изменений фармакокинетики не выявлено
Цизаприд	Увеличение AUC цизаприда на 32% и $T_{1/2}$ — на 31% при совместном применении с 40 мг эзомепразола, но содержание цизаприда в плазме существенно не изменялось (также не изменялись электрофизиологические параметры сердца)

## Синонимы

Нексиум (Швеция)



**Энтерол  
(Enterol)**

**Лаборатория БИОКОДЕКС  
(Россия)**

**Saccharomyces boulardii**

Иммунобиологические препараты с антимикробным и противодиарейным действием

## Формы выпуска и состав

Капсулы №10, содержащие 250 мг *Saccharomyces boulardii*; пакетики (по-

рошок) №10 для приготовления раствора для приема внутрь, содержащий 250 мг *Saccharomyces boulardii*.

## Фармакологические свойства *Saccharomyces boulardii*:

**Прямое антимикробное действие в отношении широкого спектра возбудителей:** *Clostridium difficile*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus* и др. А также: *Entamoeba histolitica*, *Lambliæ*.

Антитоксинное действие в отношении бактериальных цито- и энтеротоксинов: *S. boulardii* нейтрализуют действие токсинов за счет прямого действия на ряд токсинов специфических протеаз и нарушения связывания токсинов с клеточными рецепторами, а также снижения образования в клетках кишечника циклической АМФ.

Повышает местную иммунную защиту вследствие повышения продукции IgA и других иммуноглобулинов.

Оказывают трофическое действие на кишечную стенку: *S. boulardii* увеличивают синтез полиаминов, оказывающих трофический эффект на слизистую кишечника.

*S. boulardii* обладают естественной устойчивостью к антибиотикам в отличие от бактериальных микроорганизмов. Устойчивы в кислой среде желудка: кислота желудка не действует на *S. boulardii*, они не перевариваются, и при ежедневном приеме их можно обнаружить в живом виде во всех отделах пищеварительной системы.

## Показания

- Лечение и профилактика колитов и диареи, вызванных приемом антибиотиков. Лечение не должно заменять

регидратацию (восполнение жидкости в организме), когда она необходима. Объем вводимой жидкости или путь ее введения (внутрь или внутривенно) определяется врачом в зависимости от тяжести диареи.

- Лечение рецидивирующего колита, вызванного *Clostridium difficile*.
- Лечение и профилактика дисбактериоза.
- Лечение синдрома раздраженной кишки.
- Профилактика диареи при длительном энтеральном питании через зонд.

### Способ применения и дозы:

**Препарат Энтерол в капсулах применяют с 12-месячного возраста.**

**Детям с 1 года до 3 лет** — по 1 капсуле 2 р/сут в течение 5 дней.

**Детям с 3 лет и взрослым** препарат назначают по 1 капсуле 2 р/сут в течение 7—10 дней.

Капсулы следует запивать небольшим количеством жидкости. Для малолетних детей, а также в случае затруднений с приемом капсулу можно раскрыть и давать ее содержимое с холодной или чуть теплой жидкостью.

**Препарат Энтерол в пакетиках применяют с 3-летнего возраста.**

Доза для детей и взрослых: по 1 порошку 1—2 р/сут в течение 7—10 дней. Содержимое 1 пакета разводят в 1/2 стакана теплой воды.

Детям препарат можно подмешивать в молочные и фруктовые смеси.

Принимать примерно за 1 час до еды. Нельзя запивать Энтерол горячим питьем или принимать с алкогольными напитками, т.к. Энтерол содержит живые клетки.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

### Предостережения

Если диарея не прекращается более 2 дней, следует сообщить об этом лечащему врачу. Препарат следует с осторожностью назначать лицам с лактазной недостаточностью. Препарат назначается индивидуально для каждого больного. Не следует принимать препарат бесконтрольно или по совету третьих лиц.

### Побочные эффекты

Редко возможны аллергические реакции. Могут возникать неприятные ощущения в области желудка.

### Взаимодействие

Не рекомендуется принимать одновременно с противогрибковыми препаратами, назначаемыми внутрь.

### Регистрационное удостоверение:

П-8-242-№ 011277 от 28.07.99

## Эритромицин (Erythromycin)

Антибактериальные ЛС

### Формы выпуска

Табл., п.о. раствор./кишечн., 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г

Табл., п.о., 0,25 г

Табл. 250 мг; 500 мг

Сироп 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл

Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл; 200 мг/5 мл

Пор. д/ин. 100 мг; 200 мг; 500 мг

Мазь 10 000 ЕД/г

Р-р наружн. 4%

Супп. рект. детск. 50 мг; 100 мг

**Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры**  
Макролиды.

## Антимикробная активность

Бактериостатический антибиотик из группы макролидов, обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом и блокирует синтез белков микроорганизмов. При применении в высоких дозах может проявлять бактерицидное действие. Спектр действия включает грамположительные (*Staphylococcus spp.*, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу; *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *B. anthracis*, *C. diphtheriae*) и грамотрицательные микроорганизмы (*N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*), *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*

## Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. Прием пищи замедляет всасывание пероральных форм эритромицина в виде основания и эритромицина стеарата.  $C_{\max}$  достигается после приема внутрь через 2—4 ч, после в/в введения — через 20 мин.

**Связывается** с белками плазмы — 70—90%. **Биодоступность** — 30—65%. В больших количествах накапливается в печени, селезенке, почках. В желчи и моче концентрация в десятки раз превышает концентрацию в плазме. Хорошо проникает в ткани легких, лимфатических узлов, плевральную полость, асцитическую и синовиальную жидкости, где концентрации антибиотика превышают его содержание в плазме. В молоке кормящих женщин содержится 50% от концентрации в плазме. Плохо проникает через ГЭБ, в СМЖ (его концентрация составляет 10% от содержания препарата в плазме). При воспалительных процессах в оболочках мозга, их проницаемость для эритромицина несколько возрастает. Проникает через плацентарный барьер и поступает в кровь плода, где его содер-

жание достигает 5—20% от содержания в плазме матери.

Метаболизируется в печени (более 90%).  $T_{1/2}$  — 2—2,5 ч, при анурии — 4—6 ч. Выведение с желчью — 20—30% в неизменном виде, почками после приема внутрь — 2—5%, после в/в введения — 12—15%.

## Показания

### Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями.

- Инфекции кожи и мягких тканей (гнойничковые заболевания кожи, в т.ч. юношеские угри, инфицированные раны, пролежни, ожоги II—III ст., трофические язвы).
- Инфекции мочеполовых органов (в т.ч. неспецифический уретрит и другие).
- Дифтерия (в т.ч. бактерионосительство), коклюш (в т.ч. профилактика), трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, скарлатина, амёбная дизентерия, гонорея.
- Мочеполовые инфекции у беременных, вызванные *Chlamydia trachomatis*.
- Инфекции слизистой оболочки глаз, конъюнктивит новорожденных.
- Первичный сифилис (у пациентов с аллергией к пенициллинам), неосложненный хламидиоз у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей и прямой кишки) при непереносимости или неэффективности тетрациклинов и др.).
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония), ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит).
- Инфекции желчевыводящих путей (холецистит).
- Профилактика обострений стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит) у больных ревматизмом.
- Профилактика инфекционных осложнений при лечебных и диагностических процедурах (в т.ч. предоперацион-



ная подготовка кишечника, стоматологические вмешательства, эндоскопия, у больных с пороками сердца).

- Гастропарез (в т.ч. гастропарез после операции ваготомии, диабетический гастропарез и гастропарез, связанный с прогрессирующим системным склерозом).
- Бактериальные инфекции, вызванные штаммами грамположительных возбудителей (в частности, стафилококками), устойчивыми к пенициллину в качестве резервного антибиотика.

### Способы применения и дозы

**Внутрь** за 1,5—2 ч до еды. Таблетки, капсулы, суспензия оральная, гранулы или порошок для приготовления оральной суспензии.

**В/в** медленно (в течение 3—5 мин) или капельно. Для в/в струйного введения препарат растворяют в воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 5 мг на 1 мл растворителя. Для в/в капельного введения — в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы до концентрации 1 мг/мл и вводят со скоростью 60—80 кап/мин.

**Продолжительность лечения** составляет 7—14 дней.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Желтуха (в анамнезе).
- Одновременный прием терфенадина или астемизола.

### Предостережения, контроль за терапией

**Во время лечения следует:**

- при длительном применении контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени;

- учитывать, что вероятность развития ототоксического эффекта выше у больных с почечной и печеночной недостаточностью, пожилых пациентов;
- помнить, что эритромицин нельзя запивать молоком или молочными продуктами, препараты, повышающие кислотность желудочного сока, и кислые напитки, инактивируют эритромицин (за исключением пероральной формы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, а также кислотоустойчивой формы эритромицина в виде эстолата; эритромицина сукцинат лучше всасывается при приеме с пищей).

### Побочные эффекты

#### Аллергические реакции:

- кожные аллергические реакции (крапивница, др. формы сыпи);
- эозинофилия.

#### Со стороны ЖКТ:

- тошнота;
- рвота;
- гастралгия;
- тенезмы;
- абдоминальные боли;
- диарея;
- дисбактериоз;
- нарушение функции печени;
- холестатическая желтуха;
- повышение активности печеночных трансаминаз.

#### Со стороны ССС (редко):

- тахикардия, мерцание и/или трепетание предсердий (у больных с удлиненным интервалом QT на ЭКГ).

#### Другие эффекты:

- снижение слуха и/или шум в ушах (при применении высоких доз — более 4 г/сут; ототоксичность после отмены обычно обратима).

**Местные реакции при использовании лекарственных форм для наружного применения:**

- покраснение;
- ощущение жжения;
- зуд;
- раздражение;
- шелушение.

## Передозировка

**Симптомы:** тошнота, диарея, дискомфорт в области желудка; острый панкреатит в легкой форме; головокружение (особенно у больных с печеночной или почечной недостаточностью).

**Лечение:** активированный уголь, тщательный контроль за состоянием дыхательной системы (при необходимости — проведение ИВЛ), КОС и электролитного обмена. Промывание желудка эффективно при приеме дозы, пятикратно превышающей среднюю терапевтическую. Гемодиализ, перитонеальный диализ, форсированный диурез не эффективны.

## Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты кумаринового ряда	Замедление элиминации (усиление эффектов) антикоагулянтов кумаринового ряда
Бензодиазепины (триазолам, мидазолам)	Снижение клиренса триазолама и мидазолама, в связи с чем возможно усиление фармакологических эффектов бензодиазепинов
Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы)	Снижение бактерицидного действия бета-лактамов
Гормональная контрацепция	Снижение эффективности гормональной контрацепции
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Удлинение $T_{1/2}$ эритромицина
ЛС, метаболизирующиеся в печени (карбамазепин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, альфентанил, дизопирамид, ловастатин, бромкриптин)	Повышение концентрации в плазме ЛС, метаболизирующихся в печени, при одновременном применении
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска сужения сосудов до спазма, дизестезии

Группы и ЛС	Результат
Астемизол	Повышение риска развития аритмии при одновременном приеме с астемизолом
Дигидроэрготамин	Повышение риска сужения сосудов до спазма, дизестезии
Дигоксин	Повышение биодоступности дигоксина
Клиндамицин	Антагонизм
Линкомицин	Антагонизм
Ловастатин	Повышение риска рабдомиолиза при совместном назначении с ловастатином
Метилпреднизолон	Замедление элиминации (усиление эффектов) метилпреднизолона
Теофиллин	Повышение содержания теофиллина
Терфенадин	Повышение риска развития аритмии при одновременном приеме с терфенадином
Фелодипин	Замедление элиминации (усиление эффектов) фелодипина
Хлорамфеникол	Антагонизм
Циклоспорин	Усиление нефротоксического действия циклоспорина (особенно у больных с сопутствующей почечной недостаточностью)
Этанол	Усиление действия этанола при в/в введении эритромицина

## Синонимы

Синэрит (Россия), Эомицин (Россия), Эрифлюид (Франция)



**Эспумизан®,  
Эспумизан® 40  
(Espumisan®,  
(Espumisan® 40)  
Berlin-Chemie (Германия)**

Симетикон (Simethicone)

ЛС, уменьшающие метеоризм.

Пеногасители

**Формула действующего вещества**  
 $\text{H}_3\text{C}-[\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-O-}]_n\text{-Si}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_3$

## Формы выпуска и состав

*Эспумизан®: 25 капсул по 40 мг симетикона — в блистере.*

*Эспумизан® 40: 100 мл эмульсии с концентратацией симетикона 40 мг в 5 мл (40 мг в 1 мерной ложке) — во флаконе.*

## Основные эффекты

Препарат, уменьшающий газообразование в кишечнике. Активный компонент симетикон — поверхностно-активное вещество — снижает поверхностное натяжение находящихся в желудочно-кишечном тракте газовых пузырьков, которые при этом распадаются. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться стенками кишечника или выводиться из организма благодаря перистальтике. Прием **Эспумизана®** перед началом диагностических исследований предупреждает возникновение дефектов изображения, вызываемых пузырьками газа. Способствует тщательному орошению слизистой оболочки толстой кишки контрастным средством. Симетикон не абсорбируется из ЖКТ. Выводится из организма в неизменном виде.

## Показания

- Избыточное газообразование и скопление газов в ЖКТ (метеоризм, в том числе и послеоперационный, аэрофагия, диспепсия, колика, включая младенческую).
- Подготовка к рентгеноконтрастным, эндоскопическим и УЗ-исследованиям органов брюшной полости и малого таза.

## Способ применения и дозы

**Дети грудного возраста** (включая первые дни после рождения): по 0,5—1 ч. л. **Эспумизана® 40** 3—5 р/сут во время или сразу после кормления.

**Взрослые и дети старшего возраста:** по 1—2 капсулы **Эспумизана®** (или по 1—2 ч. л. **Эспумизана® 40**) 3—5 р/сут. Препарат принимают внутрь во время

приема пищи или после еды, при необходимости также перед сном.

Подготовка к рентгенографии и УЗ-исследованию органов брюшной полости и малого таза: по 2 капсулы 3 р/сут за день до исследования и 2 капсулы утром в день исследования.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Кишечная непроходимость.

## Побочные эффекты

В редких случаях — аллергические реакции на компоненты препарата.

**Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача.

**Регистрационное удостоверение (Эспумизан®):** П № 013460/01-2001 от 05.11.01

**Регистрационное удостоверение (Эспумизан® 40):** П №012338/01-2000 от 20.10.00

	<b>Эссенциале® Н</b> <b>(Essentiale® N)</b>
	<b>Авентис Фарма</b>
Гепатопротекторы	

## Формы выпуска и состав

*Раствор для внутривенных инъекций в ампулах по 5 мл.*

*Капсулы форте по 300 мг.*

"Эссенциальные" фосфолипиды (EPL-субстанция) — экстракт из бобов сои, содержащий диглицеридные эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенных жирных кислот (около 70% линолевой, линоленовой и олеиновой) — 300 мг.

## Механизм действия и основные эффекты

Обеспечивает печень с нарушенной метаболической активностью высокой дозой го-

товых к усвоению, высокоэнергетических "эссенциальных" фосфолипидов, которые:

- являются основными элементами в структуре мембраны и органелл клеток печени;
- оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени;
- восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипид-зависимые энзиматические системы;
- тормозят формирование соединительной ткани в печени;
- способствуют регенерации клеток печени;
- стабилизируют физико-химические свойства желчи.

### Показания

- Острые и хронические гепатиты.
- Жировая дегенерация печени различной этиологии.
- Токсические поражения печени.
- Цирроз печени.
- Некроз клеток печени.
- Печеночная кома и прекома.
- Пред- и послеоперационное лечение, особенно при операциях в области гепатобилиарной зоны.
- Токсикозы беременности.
- Псориаз.
- Радиационный синдром.

### Способ применения и дозы

**Внутрь** по 2 капсулы 2—3 р/сут во время еды, запивая небольшим количеством воды. При отсутствии иных рекомендаций врача первоначальная доза составляет по 2 капсулы 3 р/сут, поддерживающая доза — по 1 капсуле 3 р/сут. Продолжительность перорального курса лечения составляет не менее 3 мес. При необходимости срок можно продлить или повторить курс лечения.

**В/в** вводить медленно по 1—2 ампулы, в тяжелых случаях — 2—4 ампулы в

день. Парентеральное введение следует как можно быстрее дополнить пероральным приемом препарата.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к ингредиентам препарата.

### Предостережения

- Для внутривенного введения использовать только прозрачный раствор.
- Вводить внутривенно медленно.

### Особенности применения

Раствор для внутривенного введения нельзя применять для лечения новорожденных и недоношенных детей, т.к. в его состав входит бензиловый спирт.

### Побочные эффекты

**Очень редко:**

- чувство дискомфорта в области живота;
- диарея;
- аллергические реакции.

### Взаимодействие

До настоящего времени не зарегистрировано.

**Регистрационное удостоверение (раствор):** П-8-242 № 010124 от 17.03.1998

**Регистрационное удостоверение (капсулы):** П № 011496/01-1999 от 18.11.1999

## Этамзилат (Etamsylate)

ЛС, повышающие свертываемость крови

### Формы выпуска

*Р-р д/ин. 12,5%*

*Р-р д/ин. 250 мг/2 мл*

*Р-р д/ин. 5%*

*Табл. 0,25 г*

*Табл. 250 мг*

*Табл. детск. 50 мг*

### **Принадлежность к фармакологической группе, подгруппе, особенностям химической структуры**

Активаторы образования тромбопластина. Гемостатик, белый с розоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде, растворим в спирте.

### **Механизм действия**

Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Гемостатическому действию, обусловленному активацией формирования тромбопластина в месте повреждения мелких сосудов и снижением образования в эндотелии сосудов простациклина (ПГІ<sub>2</sub>), способствует повышение адгезии и агрегации тромбоцитов.

### **Основные эффекты**

- Наряду с гемостатическим оказывает также ангиопротекторное и проагрегантное действие. Не обладает гиперкоагуляционными свойствами, не способствует тромбообразованию, не оказывает сосудосуживающего действия. Уменьшает выход жидкости и диapedез форменных элементов крови из сосудистого русла, улучшает микроциркуляцию. Восстанавливает патологически измененное время кровотечения. Нормальные показатели гемостаза изменяет.
- Увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ректракцию, практически не влияет на уровень фибриногена и протромбиновое время. Дозы более 10 мг/кг не приводят к большей выраженности эффекта. При повторных введениях тромбообразование усиливается. Обладая антигялуронидазной активностью и стабилизируя аскорбиновую кислоту, препятствует разрушению и способствует образованию в стенке капилляров мукополисахаридов с боль-

шой молекулярной массой, повышает резистентность капилляров, снижает их хрупкость, нормализует проницаемость последних при патологических процессах.

- Гемостатический эффект при в/в введении этамзилата наступает через 5—15 мин, максимальный эффект проявляется через 1—2 ч. Действие продолжается в течение 4—6 ч, затем в течение 24 ч постепенно ослабевает; при в/м введении эффект наступает несколько медленнее. При приеме внутрь максимальное действие наблюдается через 2—4 ч. После курсового лечения эффект сохраняется в течение 5—8 суток, постепенно ослабевая.

### **Фармакокинетика**

Хорошо абсорбируется как при в/м введении, так и после приема внутрь. Эффективная концентрация в крови — 0,05—0,02 мг/мл. Равномерно распределяется в различных органах и тканях (зависит от степени их кровоснабжения). Слабо связывается с белками и форменными элементами крови. Быстро выводится из организма, главным образом почками (в неизменном виде), а также с желчью. T<sub>1/2</sub> при в/м введении ≈ 2,1 ч, при в/в — 1,9 ч. Через 5 мин после в/в введения почками выделяется 20—30% введенного препарата, полностью — через 4 ч.

### **Показания**

- **Профилактика и остановка кровотечений.** Паренхиматозные и капиллярные кровотечения, в т.ч. при оперативных вмешательствах в стоматологической практике, кишечное кровотечение.

#### **Другие показания:**

- паренхиматозные и капиллярные кровотечения (в т.ч. травматическое, в хирургии при операциях на сильно васкуляризированных органах и тканях,

при оперативных вмешательствах в урологической, офтальмологической, отоларингологической практике;

- почечное и легочное кровотечение;
- метро- и меноррагии при фибромиоме и др.;
- вторичные кровотечения на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии, гипокоагуляция, гематурия;
- внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. у новорожденных и недоношенных детей), носовые кровотечения на фоне АГ;
- лекарственные кровотечения (если они не вызваны антикоагулянтами);
- геморрагический васкулит, геморрагический диатез (в т.ч. болезнь Верльгофа, Виллебранда—Юргенса, тромбоцитопатия), диабетическая микроангиопатия (геморрагическая диабетическая ретинопатия, повторное кровоизлияние в сетчатку, гемотрфальм).

### Способ применения и дозы

**В/в, в/м и внутрь.** Внутрь: разовая доза для взрослых составляет 0,25—0,5 г, при необходимости может быть увеличена до 0,75 г; парентерально — 0,125—0,25 г, при необходимости увеличивают до 0,375 г; назначают 3—4 р/сут.

Взрослым: при оперативных вмешательствах профилактически — в/в или в/м за 1 ч до операции 0,25—0,5 г или внутрь независимо от приема пищи за 3 ч до операции 0,5—0,75 г. При необходимости — 0,25—0,5 г в/в во время операции; профилактически 0,5—0,75 г в/в, в/м или 1,5—2 г внутрь равномерно в течение суток после операции.

При кишечных кровотечениях — внутрь по 0,5 г в течение 5—10 дней, при продолжении курса лечения дозу снижают.

Детям: при оперативных вмешательствах профилактически — внутрь 1—

12 мг/кг в 2 приема в течение 3—5 дней. При необходимости во время операции — в/в 8—10 мг/кг. Для предупреждения кровотечений после операции — внутрь по 8 мг/кг.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тромбоз.
- Тромбоэмболия.
- Острая порфирия.
- Геморрагии на коже и слизистых оболочках (на фоне антикоагулянтов).

### Предостережения, контроль за терапией

- С осторожностью следует назначать при кровотечениях на фоне передозировки антикоагулянтов (в качестве средства монотерапии неэффективен).
- Необходима осторожность (несмотря на отсутствие индукции тромбообразования) при назначении этамзилата больным с тромбозами или эмболиями в анамнезе.
- При геморрагических осложнениях, связанных с передозировкой антикоагулянтов, рекомендуется использовать специфические антидоты.
- Использование этамзилата у больных с нарушенными показателями свертывающей системы крови возможно, но оно должно быть дополнено введением препаратов, устраняющих выявленный дефицит или дефект факторов свертывающей системы.

### Побочные эффекты

#### Со стороны ЖКТ:

- изжога;
- тяжесть в эпигастриальной области.

#### Со стороны ЦНС:

- головная боль;
- головокружение;
- парестезии нижних конечностей.

**Другие эффекты:**

- Аллергические реакции.
- Гиперемия кожи лица.
- Понижение систолического АД.

**Взаимодействие**

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия	Уменьшение тяжести течения геморрагического синдрома
Декстраны (средняя молекулярная масса 30 000—40 000)	Введение этамзилата в дозе 10 мг/кг за 1 ч до декстранов предотвращает их антиагрегационное действие (введение после не оказывает гемостатического действия)
Другие ЛС	Фармацевтически несовместим (в одном шприце)
Аминокапроновая кислота	Возможно сочетание

Группы и ЛС	Результат
Ацетилсалициловая кислота	Уменьшение тяжести течения геморрагического синдрома
Менадиона натрия бисульфит	Возможно сочетание

**Синонимы**

Этамзилат (Россия), Этамзилат (Украина), Этамзилат (Испания), Этамзилата раствор 5% (Россия), Этамзилата раствор для инъекций 12,5% (Россия), Этамзилата таблетки 0,05 г (Россия), Этамзилата таблетки 0,25 г (Россия), Этамзилата таблетки 250 мг (Латвия), Этамзилат-Ферейн (Россия), Дицинон (Югославия), Дицинон (Словения), Дицинон 250 (Швейцария)

---

## ПРИЛОЖЕНИЯ

---

- Приложение 1.  
Лекарственные средства,  
которые следует исключить  
или применять  
с осторожностью при  
заболеваниях печени
- Приложение 2.  
Лекарственные средства,  
которые необходимо  
исключить или использовать  
с осторожностью при  
почечной недостаточности
- Приложение 3.  
Лекарственные средства,  
которые следует избегать  
или необходимо применять  
с осторожностью при  
беременности
- Приложение 4.  
Лекарственные средства,  
проникающие в грудное  
молоко
- Приложение 5.  
Детские дозы лекарственных  
препаратов, применяемых  
при заболеваниях органов  
пищеварения
- Приложение 6.  
Взаимодействие  
лекарственных средств,  
применяемых в терапии  
гастроэнтерологических  
заболеваний и пищи
- Приложение 7.  
Лабораторные показатели  
крови
- Приложение 8.  
Суточная потребность  
организма в витаминах  
и микроэлементах



# Приложение 1. Применение ЛС у пациентов с заболеваниями печени

Лекарственные средства	Комментарий
Амитриптилин	Исключить при тяжелых заболеваниях печени
Ацетилсалициловая кислота	Исключить, повышается риск желудочно-кишечных кровотечений
Винкристин	Может потребоваться снижение дозы
Диклофенак	Использовать наименьшие эффективные дозы и контролировать функцию почек; задержка натрия и воды; нарушение функции почек может привести к почечной недостаточности, нарушения отмечаются также при местном применении
Доксорубин	Уменьшить дозу в соответствии с концентрацией билирубина
Ибупрофен	Использовать наименьшие эффективные дозы и контролировать функцию почек; задержка натрия и воды; нарушение функции почек может привести к почечной недостаточности, нарушения отмечаются также при местном применении
Имипрамин	Исключить при тяжелых заболеваниях печени
Итраконазол	Период полувыведения удлиняется — рекомендуют следить за плазменными концентрациями
Кетоконазол	Вызывает гепатитоподобную реакцию; может кумулировать при тяжелых заболеваниях печени; противопоказан, если есть альтернативное лечение
Кларитромицин	Возможна печеночная дисфункция, включая желтуху
Ко-амоксиклав	Необходимо контролировать печеночную функцию при заболеваниях печени; холестатическая желтуха
Кодеин	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Лансопропазол	При тяжелых заболеваниях печени доза не должна превышать 30 мг/сут
Метотрексат	Дозозависимая токсичность — исключить при неопухолевых процессах (например, псориазе)
Метронидазол	Уменьшить дозу при тяжелых заболеваниях печени
Морфин	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Нифедипин	Уменьшить дозу
Омепразол	При заболеваниях печени — не более 20 мг/сут
Пантопразол	При циррозе принимать через день
Пароксетин	Уменьшить дозу или исключить при тяжелых заболеваниях печени
Пентазоцин	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Пиперазин	Производители рекомендуют исключить
Преднизолон	Побочные эффекты более вероятны
Преднизон	Преднизолон предпочтителен (для проявления активности требуется превращение преднизона в преднизолон печенью)
Ранитидин	Повышается риск спутанности сознания, уменьшить дозу
Рифампицин	Элиминация нарушается, может повышаться риск гепатотоксичности, исключить или не превышать дозу 8 мг/сут
Такролимус	Уменьшить дозу
Тетрациклин	Исключить (или использовать с осторожностью)

Лекарственные средства	Комментарий
Фенобарбитал	Может спровоцировать кому
Флуконазол	Токсичность с родственными препаратами
Хлорамфеникол	Исключить, повышается риск угнетения костномозгового кроветворения
Холестирамин	Влияет на всасывание жирорастворимых витаминов, может усугубить нарушения абсорбции при билиарном циррозе
Цефтриаксон	Уменьшить дозу и строго контролировать плазменные концентрации при сочетании печеночной и почечной недостаточности
Циклоспорин	Возможно, потребуется уточнение доз
Ципрофлоксацин	Отмечены случаи гепатита и некроза, обусловленные приемом ципрофлоксацина

## Литература

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучалина,

А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Вып. IV, Москва, 2003.

## Приложение 2. Применение ЛС у пациентов с почечной недостаточностью

Препарат и степень почечной недостаточности	Комментарий
Алюминия соли (тяжелая)	Алюминий может всасываться и кумулировать
Амантадин (легкая или умеренная)	Снизить дозу, экскретируется почками
Амантадин (тяжелая)	Исключить
Амоксициллин (тяжелая)	Снизить дозу, чаще развивается покраснение лица
Ампициллин (тяжелая)	Снизить дозу, покраснение лица бывает более часто
Амфотерицин (легкая)	Использовать только при отсутствии альтернативного препарата, нефротоксичность может быть снижена при применении комплексов
Ацетилсалициловая кислота (тяжелая)	Исключить, задержка натрия и воды, снижение почечной функции, повышается риск желудочно-кишечных кровотечений
Ацикловир (умеренная или тяжелая)	Снизить дозу, возможно временное повышение концентрации мочевины в плазме
Ванкомицин (легкая)	Исключить парентеральное введение, если возможно, нефротоксичен
Ганцикловир (легкая)	Снизить дозу
Диклофенак	По возможности исключить
Дилтиазем	Начинать с меньших доз
Домперидон (тяжелая)	Снизить дозу на 30 — 50 %
Итраконазол	Биодоступность, возможно, снижается — рекомендовано следить за плазменными концентрациями
Кальцитонин (умеренная)	Снизить дозу
Кларитромицин (умеренная или тяжелая)	Использовать половинную дозу
Ко-амоксиклав (умеренная или тяжелая)	Снизить дозу
Кодеин	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Колхицин (тяжелая)	Исключить или снизить дозу, если нет альтернативы
Ко-тримоксазол (умеренная)	Снизить дозу; приливы и гематологические нарушения; может быть дальнейшее усугубление почечной недостаточности
Ламивудин (легкая)	Снизить дозу
Магний (соли)	Исключить или снизить дозу, повышается риск токсичности, микстуры магния карбоната и магния трисиликата также содержат большие количества натрия
Метотрексат (легкая)	Снизить дозу, кумулирует, нефротоксичен
Метотрексат (умеренная)	Исключить
Морфин	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Норфлоксацин (тяжелая)	Использовать половинную дозу
Пароксетин (умеренная)	Обычная начальная доза; при необходимости — небольшое повышение
Пентазоцин	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Пиперазин (тяжелая)	Снизить дозу; нейротоксичен

Препарат и степень почечной недостаточности	Комментарий
Пиперациллин (взрослые; тяжелая)	Максимальная суточная доза 8 г при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин
Пиперациллин (взрослые; легкая)	Максимальная суточная доза 12 г при клиренсе креатинина 20 — 40 мл/мин
Пиперациллин (взрослые; умеренная)	Максимальная суточная доза 16 г при клиренсе креатинина 40 — 80 мл/мин
Пиперациллин (дети от 1 мес до 12 лет; умеренная или тяжелая)	Снизить дозу
Ранитидин (тяжелая)	Использовать 1/2 дозы; иногда риск спутанности сознания
Сульфасалазин (тяжелая)	Обеспечить поступление большого количества жидкости; возможны приливы и нарушения со стороны крови; вероятно кристаллурия
Тетрациклин (легкая)	Исключить — повышаются плазменные концентрации мочевины, дальнейшее ухудшение почечной функции
Трамадол	Исключить или снизить дозу — может спровоцировать кому
Фамотидин (тяжелая)	Снизить дозу
Флувоксамин (умеренная)	Начинать с меньших доз
Флуконазол (легкая)	Снизить дозу или увеличить интервал между последующими введениями
Фуросемид (умеренная)	Могут потребоваться повышенные дозы, после быстрого в/в введения
Хлорамфеникол (тяжелая)	Исключить, если есть альтернативный препарат
Цефтриаксон (тяжелая)	Снизить дозу, строго контролировать плазменные концентрации при сочетанной печеночной и почечной недостаточности
Цефуроским	Снизить дозу при парентеральном введении
Циметидин (легкая или умеренная)	Не более 600 — 800 мг/сут, иногда риск спутанности сознания
Циметидин (тяжелая)	Не более 400 мг/сут
Ципрофлоксацин (умеренная)	Использовать половинную дозу
Цисплатин (легкая)	По возможности исключить, нефротоксичен
Эритромицин (тяжелая)	Максимальная суточная доза 1,5 г

## Литература

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучали-

на, А.И. Вялова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Вып. IV, Москва, 2003

## Приложение 3. Применение ЛС при беременности

ЛС (триместр)	Комментарии
Амантадин	Следует избегать применения, токсичность в опытах на животных
Амфотерицин	Сведения о вредном действии при беременности отсутствуют, но изготовитель рекомендует применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск
Ацетилсалициловая кислота (III)	Снижение агрегации тромбоцитов и риск геморрагии, замедление начала родовой деятельности и ее удлинение с повышенной кровопотерей, следует по возможности избегать применения в анальгезирующих дозах в течение последних недель беременности (низкие дозы, возможно, безвредны), в высоких дозах преждевременное закрытие артериального протока у плода и, возможно, стойкая легочная гипертензия у новорожденного, ядерная желтуха у новорожденного
Ацикловир	Опыт применения ограничен; изготовители рекомендуют применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможность риска; ограниченное всасывание при местном применении
Будесонид	Польза от применения, превышает риск применения, высокие системные дозы могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости
Ванкомицин	Информации недостаточно; изготовитель рекомендует избегать применения, если ожидаемая польза не превышает потенциальный риск
Галоперидол	Возможны экстрапирамидные расстройства у новорожденных
Ганцикловир	Следует избегать применения — риск тератогенности
Диклофенак	Большинство изготовителей рекомендует избегать применения (или применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск)
Домперидон	Изготовитель рекомендует избегать применения
Имипрамин	Тахикардия, возбудимость и мышечные спазмы у новорожденных
Итраконазол	Изготовитель рекомендует применение лишь при состояниях, представляющих угрозу для жизни (токсичность в высоких дозах в опытах на животных)
Кетоконазол	Изготовитель сообщает о тератогенности в опытах на животных, следует избегать применения во время беременности
Кларитромицин	Сведения о вредном влиянии отсутствуют, но изготовитель рекомендует избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск
Кодеин	Угнетение дыхательного центра у новорожденного; синдром отмены у новорожденного, если во время беременности женщина злоупотребляла опиодными анальгетиками; замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщины во время родов
Ко-тримаксазол (I)	Теоретически возможно тератогенное действие (антагонизм с фолиевой кислотой)
Ламивудин	Информация отсутствует; изготовитель рекомендует избегать применения в I триместре беременности

ЛС (триместр)	Комментарии
Лансопразол	Изготовитель рекомендует избегать применения
Мебендазол	Изготовитель сообщает о токсичности в опытах на животных
Месалазин	Незначительные количества проникают через плацентарный барьер
Метилпреднизолон	Польза от применения, превышает риск применения, высокие системные дозы могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости
Метоклопрамид	Нет сведений о вредном воздействии, но изготовитель рекомендует применение лишь при необходимости
Метронидазол	Изготовитель рекомендует избегать назначения высоких доз
Митомицин	Оказывает тератогенное действие
Морфин	Угнетение дыхательного центра у новорожденного; синдром отмены у новорожденного, если во время беременности женщина злоупотребляла опиодными анальгетиками; замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщины во время родов
Налоксон	Изготовитель рекомендует применение лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск
Неомицин	Следует назначать лишь при необходимости, под контролем плазменных концентраций
Нифедипин	Может угнетать родовую деятельность
Норфлоксацин (I, II, III)	Следует избегать применения — выявлена артропатия у животных
Октреотид (I, II, III)	Следует избегать применения, возможно влияние на рост плода
Омепразол	Изготовитель сообщает о токсичности в опытах на животных
Пантопразол	Информация отсутствует; изготовитель рекомендует избегать применения, если польза не превышает потенциальный риск
Пароксетин	Изготовитель рекомендует использование лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск (нет данных о тератогенности)
Пентазоцин	Угнетение дыхательного центра у новорожденного; синдром отмены у новорожденного, если во время беременности женщина злоупотребляла опиодными анальгетиками; замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщины во время родов
Пиперазин	Нет сведений о вредном воздействии, однако изготовитель рекомендует избегать применения во время беременности без необходимости
Преднизолон	Польза от применения, превышает риск применения, высокие системные дозы могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости
Преднизон	Польза от применения, превышает риск применения, высокие системные дозы могут вызвать угнетение функций надпочечников у плода и новорожденного, во время родов женщине следует вводить адекватные дозы глюкокортикоидов, необходимо тщательное наблюдение при задержке жидкости
Ранитидин	Изготовитель рекомендует избегать применения, кроме крайней необходимости
Рифампицин (I)	Изготовитель сообщает о тератогенности в очень высоких дозах в опытах на животных

ЛС (триместр)	Комментарии
Рифампицин (III)	Повышена вероятность кровотечения у новорожденных
Спиронолактон	Изготовитель сообщает о токсичности в опытах на животных
Сульфасалазин (III)	Теоретический риск гемолиза эритроцитов у новорожденного, необходимо назначение беременной адекватных доз фолиевой кислоты
Такролимус	Следует избегать применения, изготовитель сообщает о токсичности в опытах на животных
Тетрациклин (I)	Влияние на развитие костей в опытах на животных
Тетрациклин (I, III)	Изменение окраски зубов при парентеральном введении в больших дозах беременной — гепатотоксическое действие
Тобрамицин	Следует назначать лишь при необходимости (под контролем плазменных концентраций)
Трамадол	Угнетение дыхательного центра у новорожденного; синдром отмены у новорожденного, если во время беременности женщина злоупотребляла опиодными анальгетиками; замедление эвакуации желудочного содержимого и риск аспирационной пневмонии у женщины во время родов
Фамотидин	Изготовитель рекомендует избегать применения, кроме случаев, когда потенциальная польза превышает риск
Фенобарбитал (I, III)	Врожденные аномалии; риск кровотечений у плода — профилактическое назначение витамина К женщине перед родами (а также новорожденному)
Флуконазол	Изготовитель рекомендует избегать применения (токсичность в высоких дозах в опытах на животных)
Флуоксетин	Изготовитель рекомендует использование лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск (нет данных о тератогенности)
Хенодезоксихолиевая кислота	Теоретический риск влияния на метаболизм плода
Хлорамфеникол	“Серый синдром” новорожденных
Циметидин	Изготовитель рекомендует избегать применения (кроме крайней необходимости)
Ципрофлоксацин (I-III)	Следует избегать применения — выявлена артропатия у животных
Цизаприд	Изготовитель рекомендует избегать применения

## Литература

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучалина,

А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Вып. IV, Москва, 2003.

## Приложение 4. Применение ЛС при грудном вскармливании

Лекарственное средство	Комментарии
Амантадин	Избегать назначения, проникает в грудное молоко, возможно токсическое действие на младенца
Амитриптилин	Большинство изготовителей рекомендует избегать назначения
Атропин	Возможно холиноблокирующее действие на младенца
Ацетилсалициловая кислота	Избегать назначения — риск развития синдрома Рейе; регулярный прием в больших дозах может оказать антиагрегантное действие, вызвать гипопротромбинемию у младенцев, если снижены запасы витамина К
Ацикловир	Создаются значительные концентрации в грудном молоке после системного применения
Ванкомицин	Проникает в грудное молоко; изготовитель рекомендует избегать назначения
Ганцикловир	Избегать назначения
Дроперидол	Несмотря на то что в грудное молоко проникают лишь в малых количествах, возможны побочные эффекты; в опытах на животных выявлено влияние на развитие нервной системы, поэтому не следует назначать без абсолютных показаний
Ибупрофен	Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие, но некоторые изготовители рекомендуют избегать применения (в том числе местного)
Имипрамин	Большинство изготовителей рекомендует избегать назначения
Итраконазол	В небольших количествах проникает в грудное молоко
Кальцитонин	Избегать назначения; угнетают лактацию в опытах на животных
Кларитромицин	Проникает в грудное молоко
Кодеин	Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие
Колхицин	Применять с осторожностью в связи с цитотоксичностью
Ко-тримоксазол	Небольшая вероятность ядерной желтухи у младенца и гемолиза эритроцитов при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Ламивудин	При ВИЧ-инфекции не рекомендовано грудное вскармливание
Мебеверин	Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие
Месалазин	Возможна диарея, но изготовитель сообщает о незначительном выделении в грудное молоко
Метилпреднизолон	Длительная терапия большими дозами может угнетать функцию надпочечников у младенца — необходимо тщательное наблюдение
Метоклопрамид	Хотя количество в грудном молоке мало, следует избегать применения без необходимости
Метронидазол	Создаются значительные концентрации в грудном молоке; изготовитель рекомендует избегать назначения в больших разовых дозах
Морфин	В терапевтических дозах маловероятно побочное действие на младенца; синдром отмены у младенцев при злоупотреблении матерью наркотиками, при злоупотреблении наркотиками кормление грудью следует прекратить
Нифедипин	Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие, но изготовитель рекомендует избегать назначения



Лекарственное средство	Комментарии
Норфлоксацин	Информация отсутствует; изготовитель рекомендует избегать назначения
Октреотид	Избегать назначения
Пиперациллин	Следовые количества в грудном молоке
Преднизолон	Длительная терапия большими дозами может угнетать функцию надпочечников у младенца — необходимо тщательное наблюдение
Преднизон	Длительная терапия большими дозами может угнетать функцию надпочечников у младенца — необходимо тщательное наблюдение
Ранитидин	Значительные количества в грудном молоке, но сведения о вредном воздействии отсутствуют
Ранитидина висмута цитрат	Информация отсутствует; изготовитель рекомендует избегать назначения
Сульфасалазин	Небольшие количества в грудном молоке (одно сообщение о дискарзии крови, диарее и сыпи); теоретический риск гемолиза эритроцитов у ребенка, особенно при недостатке глюкозо-6-дегидрогеназы
Такролимус	Избегать назначения — проникает в грудное молоко
Тетрациклин	Избегать назначения (хотя всасывание и, следовательно, влияние на окраску зубов обычно предупреждаются образованием хелатных соединений с кальцием, содержащимся в грудном молоке)
Трамадол	Количества в грудном молоке предположительно малы, чтобы оказать вредное воздействие, но изготовитель рекомендует избегать назначения
Фамотидин	Концентрации в грудном молоке слишком низки, чтобы оказать вредное воздействие
Фенобарбитал	По возможности следует избегать назначения, возможно развитие сонливости, одно сообщение о метгемоглобинемии при приеме фенобарбитала и фениитоина
Флуконазол	Значительные концентрации в грудном молоке; изготовитель рекомендует избегать назначения
Хлорамфеникол	Следует назначить другой антибиотик; может вызвать угнетение костномозгового кроветворения у младенцев; концентрация в грудном молоке обычно недостаточна, чтобы вызвать “серый синдром”
Циклоспорин	Проникает в грудное молоко; изготовитель рекомендует избегать назначения
Циметидин	Выделяется с молоком в значительных количествах; нет сведений о вредном воздействии, но изготовитель рекомендует избегать применения
Ципрофлоксацин	Избегать применения, выделяется с молоком в значительных количествах
Цизаприд	Проникает в грудное молоко в незначительных количествах, однако изготовитель рекомендует избегать применения
Эритромицин	Небольшие количества в грудное молоко

## Литература

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучалина,

А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Вып. IV, Москва, 2003.

## Приложение 5. Применение ЛС у детей

ЛС	Дозы для детей
<b>М-холинолитики</b>	
Атропин	п/к, в/м, внутрь по 0,05—0,5 мг 2—3 р/сут (в зависимости от возраста)
Платифиллин	п/к, в/м, внутрь по 0,2—3 мг 2—3 р/сут (в зависимости от возраста)
Метацин	п/к, в/м, внутрь по 2—3 мг 2—3 р/сут (детям старшего возраста)
Адифенин	в детском возрасте не изучен
Апрофен	в детском возрасте не изучен
Гиосцина бутилбромид	п/к, в/м, в/в по 5—10 мг 3 р/сут; до 1 года внутрь — по 5 мг 2—3 р/сут, ректально — по 7,5 мг до 5 р/сут; внутрь, ректально детям 1—6 лет — по 5—10 мг, старше 6 лет — по 10—20 мг 3—6 р/сут
Гиосциамин	внутри детям 2—12 лет по 62,5—125 мкг, старше 12 лет — по 125—250 мг 6 р/сут (до 750 мкг/сут)
Прифиниум бромид	внутри 1 мг/кг/сут
Пирензепин	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Пропантелин	по 0,5—1 табл. 3 р/сут (детям старшего возраста)
<b>H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы</b>	
Циметидин	внутри, в/м, в/в 20—40 мг/кг/сут
Ранитидин	внутри, в/м, в/в 4—8 мг/кг/сут (до 300 мг/сут)
Тиотидин	не зарегистрирован в России
Оксметидин	не зарегистрирован в России
Фамотидин	в детском возрасте не применяется
Низатидин	в детском возрасте не применяется
Роксатидин	в детском возрасте не применяется
<b>Ингибиторы протонной помпы</b>	
Омепразол	в детском возрасте не изучен
Лансопразол	в детском возрасте не изучен
Рабепразол	в детском возрасте не изучен
Эзомепразол	в детском возрасте не изучен
Пантопразол	в детском возрасте не изучен
<b>Простагландины</b>	
Мизопростол	в детском возрасте не применяется
<b>Обволакивающие средства</b>	
Висмута субсалицилат	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Трехокись висмута в коллоидном субцитрате висмута (висмута трикалия дицитрат)	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Сукральфат	у детей до 4 лет не применяется, старше 4 лет — внутрь по 0,5 г 4 р/сут
<b>Миотропные спазмолитики</b>	
Алверин	не зарегистрирован в России
Бенциклан	в детском возрасте не изучен
Бендазол	внутри, в/м, в/в до 1 года — 5—10, в 1—3 года — 10—20, в 4—8 лет — 15—30, в 9—12 лет — 20—40, старше 12 лет — 25—50 мг/сут

ЛС	Дозы для детей
Дротаверин	внутрь, п/к, в/м до 6 лет — 10—40, в 6—12 лет — 20—40 мг/сут
Мебеверин	в детском возрасте не изучен
Отлония бромид	в детском возрасте не изучен
Пинаверия бромид	в детском возрасте не применяется
Папаверина гидрохлорид	внутрь, п/к, в/м, в/в детям от 6 мес до 1 года — 10, в 1—2 года — 20, в 3—4 года — 30, в 5—6 лет — 40, в 7—9 лет — 60, в 10—14 лет — 100—200 мг/сут
<b>Препараты, повышающие тонус и моторику ЖКТ</b>	
<i>Прямые М-холиномиметики</i>	
Ацеклидин	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Ацетилхолина хлорид	доза уменьшается в соответствии с возрастом
<i>Непрямые М-холиномиметики</i>	
Церулетид	в детском возрасте не изучен
Цизаприд	внутрь детям от 2 мес до 1 года — по 0,2 (0,15—0,3), 1—5 лет — по 2,5, 6—12 лет — по 5, старше 12 лет — по 5—10 мг 3 р/сут
<i>Ингибиторы холинэстеразы</i>	
Дистигмина бромид	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Галантамин	п/к, в/м до 1 года — 0,2, в 1—2 года — 0,25—0,5, в 3—5 лет — 0,5—1, в 6—8 лет — 0,75—2, в 9—11 лет — 1,25—3, в 12—14 лет — 1,75—5, в 15—16 лет — 2—7 мг 1—2 р/сут
Неостигмина метилсульфат	внутрь до 10 лет — 1 мг на год жизни в сутки, старше 10 лет — 10 мг/сут, п/к 0,05 мг (0,1 мл 0,05% раствора) на год жизни, но не более 0,75 мл 1—2 р/сут
Пиридостигмина бромид	доза уменьшается в соответствии с возрастом
<b>Противорвотные средства — антагонисты серотониновых рецепторов</b>	
Гранисетрон	внутрь, в/в 0,04 мг/кг (до 3 мг/сут)
Ондансетрон	внутрь по 4 мг 2 р/сут, в/в 0,1 мг/кг (до 4 мг) однократно
Трописетрон	детям до 2 лет не назначается; в/в детям с массой тела до 25 кг — 0,2 мг/кг/сут, более 25 кг — 5 мг/сут
<b>Противорвотные средства — антагонисты допаминовых рецепторов</b>	
Бромоприд	внутрь, в/м, в/в, ректально 0,5—1 мг/кг/сут (до 30 мг/сут)
Домперидон	детям до 5 лет не назначается; внутрь в 5—10 лет — по 5 мг 2 р/сут, старше 10 лет — по 10 мг 2р/сут
Метоклопрамид	внутрь, в/м 0,5—1 мг/кг/сут (до 15—30 мг/сут)
<b>Противодиарейные средства, влияющие на опиоидные рецепторы</b>	
Лоперамид	детям до 1 года не назначается; внутрь в 1—5 лет — по 1 мг на 10 кг массы тела в сутки, в 4—8 лет — по 1 мг 3—4 р/сут, в 9—12 лет — по 2 мг 3—5 р/сут (до 6 мг на 20 кг массы тела в сутки)
Тримебутин	доза снижается в соответствии с возрастом
<b>Противодиарейные средства обволакивающего действия</b>	
Аттапулгит	внутрь в 3—6 лет — в виде суспензии, в 6—12 лет — по 750 мг (до 4,5 г/сут)
Висмута субсалицилат	см. “Обволакивающие средства”
Диосмектит	внутрь до 1 года — 3, в 1—2 года — 6, старше 2 лет — 6—9 г/сут
<b>Средства, уменьшающие метеоризм</b>	
Диметикон	входит в состав симетикона
Симетикон	внутрь до 1 года — по 40, от 1 до 6 лет — по 40—80, старше 6 лет — по 80 мг 3—5 р/сут
Алгиновая кислота	применяется только в составе комбинированных препаратов

ЛС	Дозы для детей
<b>Адсорбенты</b>	
Активированный уголь	внутри до 7 лет — по 5, в 7—14 лет — по 7 г 3 р/сут
Холестирамин	внутри 4—8 г/сут
Полифепан	внутри, доза уменьшается в соответствии с возрастом
<b>Слабительные средства</b>	
Фенолфталеин	детям до трех лет не назначается; внутри в 3—4 года — 50, в 5—6 лет — 100, в 7—9 лет — 150, в 10—14 лет — 150—200 мг/сут
Изафенин	детям старшего возраста — внутри по 5—10 мг 1—2 р/сут
Бисакодил	внутри, ректально в 1—7 лет — 5, в 7—14 лет — 10 мг
Сера очищенная	внутри 0,05 г на год жизни 3 р/сут
Натрия сульфат	внутри 1 г на год жизни
Магния гидроксид	внутри 1 г на год жизни
Магния сульфат	внутри 1 г на год жизни
Сенна	в 1—3 года — 1/2—1, в 4—12 лет — 1—2 табл. 1 р/сут
Порошок корня ревеня	детям до 1 года не назначается; внутри в 1—2 года — 0,1, в 3—4 года — 0,15, в 5—6 лет — 0,2, в 7—9 лет — 0,25—0,5, в 10—14 лет — 0,5—1 г 1 р/сут
Натрия пикосульфат	внутри до 4 лет — 0,25 мг/кг, в 4—10 лет — 1/2 дозы взрослого, старше 10 лет — доза взрослого
Касторовое масло	внутри 5—15 г/сут
Оливковое масло	внутри 20—75 мг 1 р/сут
Вазелиновое масло	внутри 3 г/кг 1 р/сут
Натрия докзат	внутри 150 мг/сут, ректально 50—120 мг/сут
Лактулоза	внутри до 1 года — 5, в 1—6 лет — 5—10, в 7—14 лет — 10—15 мл/сут
Макроголь	в детском возрасте не применяется
<b>Ферментные препараты</b>	
Панкреатин	внутри до 1 года — 0,1—0,15, в 1—2 года — по 0,2, в 3—4 года — по 0,25, в 5—6 лет — по 0,3, в 7—9 лет — по 0,4, в 10—14 лет — по 0,5 г 3—6 р/сут (до 1,5 лет — 50 000, старше 1,5 лет — до 100 000 ЕД липазы в сутки)
<b>Антиферментные препараты</b>	
Апротинин	в/в 20 000 КИЕ/кг/сут (до 500 000 КИЕ/сут), или 14 000 АтрЕ/кг/сут (до 350 000 АтрЕ/сут)
<b>Желчегонные средства</b>	
Гимекромон	внутри 200—600 мг/сут
Оксафенамид	детям школьного возраста — внутри по 0,25 г 3 р/сут
Циквалон	детям школьного возраста — внутри по 0,1 г 3 р/сут
Никодин	детям школьного возраста — внутри по 0,5 г 3 р/сут
<b>Средства для растворения желчных камней</b>	
Хенодезоксихолевая кислота	внутри 15 мг/кг/сут
Урсодезоксихолевая кислота	внутри 10 мг/кг/сут
<b>Гепатопротекторы</b>	
Адеметионин	в детском возрасте не изучен
Цинарин	внутри детям 7—10 лет — 250, 10—15 лет — 750 мг/сут
Лецитин	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Метионин	внутри детям до 1 года — по 100, 1—2 лет — по 200, 3—4 года — по 250, 5—6 лет — по 300, старше 7 лет — по 500 мг 3—4 р/сут

ЛС	Дозы для детей
Силибинин	внутрь по 30—100 мг 3 р/сут
Тиоктиевая кислота	в детском возрасте не применяется
Препараты для лечения печеночной энцефалопатии	
Орнитин	доза уменьшается в соответствии с возрастом
Лактулоза	см. "Слабительные средства"
Противовоспалительные средства	
Сульфасалазин	внутрь детям 5—7 лет — по 250—500, старше 7 лет — по 500 мг 3—6 р/сут
Салазодиметоксин	внутрь начальная доза для детей 3—5 лет — 0,5, 6—7 лет — 0,75—1, 8—15 лет — 1—1,5 г/сут
Салазопиридазин	внутрь начальная доза для детей 3—5 лет — 0,5, 6—7 лет — 0,75—1, 8—15 лет — 1—1,5 г/сут
Месалазин	детям старше 2 лет внутрь — 20—30, ректально — 20—60 мг/кг/сут
Антагонисты соматотропина	
Соматостатин	п/к, в/в 0,001—0,01 мг/кг/сут (не более 0,75 мг/сут)
Октреотид	п/к 0,001—0,01 мг/кг/сут (не более 1,5 мг/сут)
Терлипрессин	в/в 0,005—0,02 мг/кг
Гемостатики	
Аминокапроновая кислота	внутрь, в/в до 1 года — по 50, старше 1 года — по 100 мг/кг 4—5 р/сут (до 10—15 г/сут)
Аминометилбензойная кислота	внутрь — по 1—4 мг/кг 2—4 р/сут; в/м, в/в — 7 мг/кг однократно
Транексамовая кислота	в/в 10 мг/кг, внутрь по 25 мг/кг 3—4 р/сут (до 2 г/сут)
Этамзилат	внутрь, в/м, в/в от 1—2 лет до 10—15 мг/кг/сут
Менадион	внутрь, в/м новорожденным — 4, детям до 1 года — 2—5, 1—2 лет — 6, 3—4 лет — 8, 10—14 лет — 15 мг/сут
Диуретики	
Фуросемид	внутрь, в/м, в/в 1—2 (до 4—6) мг/кг/сут (не более 80 мг/сут)
Спинолактон	внутрь 2—6 мг/кг/сут
Противовирусные препараты	
Интерферон альфа	детям до 2 лет не назначается, старше 2 лет — п/к, в/м, в/в, ректально, режим дозирования устанавливается индивидуально
Ламивудин	внутрь новорожденным — по 2, от 3 месяцев до 12 лет — по 4 мг/кг 2 р/сут
Рибавирин	внутрь 0,01 г/кг/сут
Иммунодепрессанты	
Инфликсимаб	в детском возрасте не применяется

## Литература

1. Базисная и клиническая фармакология. Пер. с англ. под ред. Бертрама Г. Катцунга. М.: Бином, 1998; т. 1, 2.
2. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. М.: Ремедиум, 2001; т. 2, 821 с.
3. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989; 320 с.

4. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. М.: АстраФарм-Сервис, 2003; 1488 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. М.: Издательство Новая Волна, 2002.
6. Радбиль О.С. Фармакотерапия в гастроэнтерологии: Справочник. М.: Медицина, 1991; 416 с.
7. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. М.: РЛС, 2003.

## Приложение 6. Взаимодействие ЛС и пищи

ЛС	Применение	Комментарии
Азатиоприн	Не имеет значения	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Албендазол	Во время еды или после	
Алюминия гидроокись	Не имеет значения	
Амантадин	Во время еды или после	
Аминокaproновая кислота	Во время еды или после	
Аминофиллин	На голодный желудок	Со стаканом воды или молока; не измельчать и не разжевывать
Амитриптиллин		Не измельчать и не разжевывать
Амоксициллин	Не имеет значения	
Амоксициллин/клавуланат	Не имеет значения	Пища улучшает абсорбцию клавулановой кислоты и способствует уменьшению побочных эффектов
Ампициллин	Перед едой	
Ацикловир	Не имеет значения	
Бисакодил	На голодный желудок	Со стаканом воды; не принимать с молоком, не измельчать и не разжевывать (кишечно-растворимое покрытие таблеток)
Будесонид	Перед едой	Со стаканом воды; грейпфрутовый сок может повышать системное действие будесонида
Ванкомицин	Не имеет значения	
Ганцикловир	Во время еды или после	
Диклофенак	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов, со стаканом воды или молока; не измельчать и не разжевывать (возможно местное раздражение)
Домперидон	Перед едой	
Ибупрофен	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов, со стаканом воды или молока
Изосорбида динитрат	На голодный желудок	
Изосорбида моонитрат	Не имеет значения	Со стаканом воды; не измельчать и не разжевывать, таблетки можно делить по линии
Имипрамин	Не имеет значения	
Итроконазол	Во время еды или после	Принимать целиком (капсулы), грейпфрутовый сок может снижать концентрацию итроконазола в сыворотке крови
Кальция карбонат	Во время еды или после	
Кальция хлорид	Во время еды или после	
Кодеин	Не имеет значения	
Колхицин	Не имеет значения	
Ламивудин	Перед едой	Со стаканом воды, не разжевывать
Лансопразол	Перед едой	Один раз в день, до завтрака, со стаканом воды; глотать целиком, не измельчать и не разжевывать

Левамизол	Не имеет значения	
Лоперамид	Не имеет значения	
Магния карбонат	Во время еды или после	Со стаканом воды
Мебендазол	Во время еды или после	Таблетки разжевывать
Метотрексат	Не имеет значения	
Метронидазол	Перед едой	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Налтрексон	Не имеет значения	
Нитроглицерин		Не измельчать и не разжевывать
Нифедипин	Не имеет значения	Не измельчать и не разжевывать; грейпфрутовый сок может приводить к повышению концентрации нифедипина в сыворотке крови
Ноорфлоксацин	Перед едой	Со стаканом воды, но не молока
Омепразол	Не имеет значения	Со стаканом воды; не измельчать и не разжевывать (задерживается высвобождение)
Пантопразол	Не имеет значения	Со стаканом воды; не измельчать и не разжевывать (кишечно-растворимое покрытие таблеток)
Пароксетин	Не имеет значения	Со стаканом воды; не измельчать и не разжевывать
Пентазоцин	Во время еды или после	
Преднизон	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Ранитидин	Не имеет значения	
Рифампицин	На голодный желудок	
Спиринолактон	Не имеет значения	Пища улучшает всасывание
Сульфасалазин	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов; со стаканом воды или молока
Такролимус	Не имеет значения	Не измельчать и не разжевывать; грейпфрутовый сок может приводить к увеличению концентрации такролимуса в сыворотке крови
Тетрациклин	Перед едой	Со стаканом воды, но не молока
Фамотидин	Не имеет значения	За 15 мин до приема пищи для предотвращения кислотных реакций, ассоциированных с приемом пищи и питья
Флуконазол	Не имеет значения	
Хлорамфеникол	Не имеет значения	
Цефуроксим	Во время еды или после	Пища улучшает всасывание; не измельчать и не разжевывать
Циклоспорин	Не имеет значения	Грейпфрутовый сок снижает плазменные концентрации циклоспорина
Циклофосфамид	Не имеет значения	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Ципрофлоксацин	Перед едой	Абсорбция быстрее на пустой желудок; со стаканом воды; пища способствует уменьшению побочных эффектов
Циметидин	Не имеет значения	Несколько доз — с пищей перед сном
Эзомеразол	Не имеет значения	Со стаканом воды; не измельчать и не разжевывать
Эритромицин	Перед едой	Не измельчать и не разжевывать; грейпфрутовый сок уменьшает концентрацию эритромицина в сыворотке крови

Источник: Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Toronto, 2002

## Приложение 7. Лабораторные показатели крови

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
<b>Биохимические показатели крови</b>			
<b>Азот, содержание</b>			
Общий азот			0,87 моль/л
Азот белков			0,86 моль/л
Небелковый (остаточный) азот			14,3—28,5 ммоль/л
Азот мочевины	(8—25 мг%)	0,357	(2,9—8,9 ммоль/л)
Азот аминокислот			3,6 ммоль/л
Азот мочевой кислоты			0,71 ммоль/л
Азот креатинина			0,36 ммоль/л
Азот аммиака			0,07 ммоль/л
<b>Альбумин</b>	3,6—5 г%	10	36—50 г/л
<b>Аминокислоты (в сыворотке)</b>			
Тирозин			
Мужчины			52,58—93,22 мкмоль/л
Женщины			43,06—82,74 мкмоль/л
Фенилаланин			
Мужчины			39,25—80,85 мкмоль/л
Женщины			49,72—70,08 мкмоль/л
<b>Аммиак (в сыворотке)</b>			
Оптический тест, 340 нм			11—35 мкмоль/л
По Конвею			29—79 мкмоль/л
<b>Аммиак плазмы</b>			19—43 мкмоль/л
<b>Ацетон (в сыворотке)</b>			
			<0,17 ммоль/л
<b>Белок, общий</b>	6,5—8,5 г%	10	65—85 г/л
<b>Билирубин</b>			
Общий	0,2—1,3 мг%	17,1	3,4—22,2 мкмоль/л
Прямой	0—0,3 мг%	17,1	0—5,1 мкмоль/л
<b>Витамины</b>			
Витамин А (ретинол)	30—80 мг%	0,04	1,05—2,27 мкмоль/л
Витамин В <sub>1</sub> (тиамин)			41,5—180,9 нмоль/л
Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин)			33 нмоль/л
Витамин В <sub>3</sub> (пантотеновая кислота)			4,70—8,34 мкмоль/л
Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин)			14,6—72,8 нмоль/л
Витамин В <sub>12</sub> (цианокобаламин)	100—700 пг/мл	0,74	74—516 пмоль/л
Витамин В <sub>с</sub> (фолиевая кислота)			
Плазма	1,7—12,6 нг/мл	2,27	3,9—28,6 нмоль/л



Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Эритроциты	153—602 нг/мл	2,27	347—1367 нмоль/л
Витамин С (аскорбиновая кислота, в плазме)	0,4—1,5 мг%	57,5	23—85 мкмоль/л
Витамин D (кальциферол)			5,0—11,4 нмоль/л
Витамин D <sub>3</sub> (1,25—дигидроксихолекальциферол)			0,060—0,108 нмоль/л
Витамин D <sub>2</sub> (25—гидроксихолекальциферол, в плазме)			1,9—16,9 нмоль/л
Витамин Е (токоферол)	5—18 мг/мл	2,32	11,6—46,4 мкмоль/л
Витамин Н (биотин, в плазме)			36,8—65,5 нмоль/л
<b>Гистамин</b>			
В крови	20—100 мкг/л	9,0	180—900 нмоль/л
В плазме	27—39 мкг/л	9,0	250—350 нмоль/л
В гранулоцитах			265—355 нмоль/109 клеток
<b>Глюкоза плазмы натощак</b>	65—110 мг%	0,055	3,58—6,05 ммоль/л
<b>Железо</b>			
Общее	50—175 мкг%	0,179	9,0—31,3 мкмоль/л
Железосвязывающая способность	250—450 мкг%	0,179	44,8—80,6 мкмоль/л
Насыщение трансферрина			20—50%
<b>Желчные кислоты (в сыворотке, суммарно)</b>			2,5—6,8 мкмоль/л
<b>Жирные кислоты свободные (неэстерифицированные, НЭЖК, в сыворотке)</b>			0,30—0,90 ммоль/л
Олеиновая			26—45%
Пальмитиновая			20—25%
Стеариновая			10—14%
Линолевая			8—25%
<b>Индикан (в сыворотке)</b>	0,22—0,8 мг/л	3,97	0,87—3,13 мкмоль/л
<b>Калий</b>			
Сыворотка	3,5—5,0 мэкв/л	1	3,4—5,3 ммоль/л
Эритроциты			78—96 ммоль/л
<b>Кальций</b>			
Общий	8,9—10,3 мг%	0,25	2,23—2,57 ммоль/л
Свободный	4,6—5,1 мг%	0,25	1,15—1,27 ммоль/л
<b>Креатинин (в сыворотке)</b>			
Мужчины			13—53 мкмоль/л
Женщины			27—71 мкмоль/л
<b>Липиды общие (в сыворотке)</b>			3,5—8 г/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
<b>Липопротеины (в сыворотке)</b>			
α-ЛП, ЛПВП1,2,3			
Мужчины			2,572—4,188 г/л
Женщины			3,12—4,56 г/л
β-ЛП, ЛПНП			
Мужчины			2,304—3,756 г/л
Женщины			2,13—3,51 г/л
пре-β-ЛП, ЛПОНП			
Мужчины			0,341—0,999 г/л
Женщины			0,228—0,672 г/л
<b>Литий</b>			0,4—6,3 ммоль/л
<b>Магний (значения выше у женщин во время менструаций)</b>	1,3—2,2 мэкв/л	0,5	0,65—1,1 ммоль/л
<b>Микроэлементы</b>			
Марганец (в сыворотке)			0,4—1,8 мкг/л
Марганец (цельная кровь)			0,7—3,6 мкмоль/л
Медь (общая)	70—155 мкг%	0,157	11,0—24,3 мкмоль/л
Селен (цельная кровь)			0,7—2,5 мкмоль/л
Хром (в сыворотке)			2,5—2,7 нмоль/л
Цинк (в сыворотке)			11,5—18,5 мкмоль/л
<b>Мочевина (в сыворотке)</b>			2,5—8,32 ммоль/л
<b>Мочевая кислота</b>	3,0—8,0 мг%	59,5	179—476 мкмоль/л
<b>Натрий</b>			
Сыворотка	135—145 мэкв/л	1	135—145 ммоль/л
Эритроциты			13,5—22,0 ммоль/л
<b>Осмоляльность</b>	270—290 мосм/кг	1	270—290 мосм/кг
<b>Порфирины</b>			
Общие порфирины (в эритроцитах)			150—600 мкмоль/л
Свободный протопорфирин (в эритроцитах)			216—810 мкмоль/л
Дельта-аминолевулиновая кислота			
В эритроцитах			1500—3000 мкмоль/л
В сыворотке			800—2300 мкмоль/л
<b>Трансферрин (сидерофилин, в сыворотке)</b>			
Мужчины			2,3—4 г/л
Женщины			3—3,8 г/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
<b>Триглицериды натошак</b>	<250 мг%	0,113	<2,83 ммоль/л
<b>Ферритин</b>			
Мужчины	36—262 нг/мл	2,25	81—590 пмоль/л
Женщины	10—155 нг/мл	2,25	23—349 пмоль/л
<b>Фосфат</b>	2,5—4,5 мг%	0,323	0,81—1,45 ммоль/л
<b>Фосфолипиды общие (в сыворотке)</b>			<b>2,52—2,91 ммоль/л</b>
<b>Фосфор неорганический (в сыворотке)</b>			0,646—1,292 ммоль/л
<b>Хлориды</b>			
В крови			77—87 ммоль/л
В сыворотке			96—108 ммоль/л
<b>Холестерин</b>			
Нормальный	<200 мг%	0,0259	<5,18 ммоль/л
Пограничный	200—239 мг%	0,0259	5,18—6,19 ммоль/л
Высокий	≥ 240 мг%	0,0259	≥ 6,22 ммоль/л
ХЛПВП	27—98 мг%	0,0259	0,70—2,54 ммоль/л
<b>Церулоплазмин</b>	21—53 мг%	0,063	1,3—3,3 ммоль/л
<b>Этанол</b>			0—2,7 ммоль/л
<b>Ферменты сыворотки</b>			
<b>Альдолаза</b>	1,47—7,82 МЕ/л	0,06	0,09—0,57 ммоль/ч?л
<b>α—Амилаза</b>	16—30 г/чл (по Смит) 70—300 ед/л (Phadebas Amylase Test)		
<b>Амилаза</b>	35—118 МЕ/л	0,01667	0,58—1,97 мккат/л
<b>Аминотрансферазы</b>			
Аланинаминотрансфераза	7—53 МЕ/л	0,01667	0,12—0,88 мккат/л
Аспаратаминотрансфераза	11—47 МЕ/л	0,01667	0,18—0,78 мккат/л
<b>Антитромбин III</b>	22,5—25,9 Е/мл		
<b>γ—ГТ</b>			
Мужчины	20—76 МЕ/л	0,01667	0,33—1,27 мккат/л
Женщины	12—54 МЕ/л	0,01667	0,2—0,9 мккат/л
<b>Гликогенфосфоорилаза ЛДГ</b>	0—20 МЕ/л 90—280 МЕ/л	0,01667	1,50—4,67 мккат/л
<b>Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (в сыворотке)</b>	4,31—6,53 мг/л ферментативного белка		
<b>Липаза</b>	2,3—20 МЕ%	0,1667	0,38—3,33 мккат/л
<b>Липопротеинлипаза (ЛПЛ, диацилглицерол—липаза, натошак, после введения гепарина)</b>			
Общая ЛПЛ	18,9—28,62 ммоль/ч		
Печеночная ЛПЛ	10,14—16,98 ммоль/ч		

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
Внепеченочная ЛПЛ (субстрат интралипид, рН—метрия)	7,20—13,20 ммоль/ч		
<b>Пепсиноген</b>	124—142 мкг/л		
<b>Плазминоген</b>			
Плазма	409—559 мг/л		
Сыворотка	388—564 мг/л		
<b>Трипсин (в сыворотке)</b>	10—60 мкг/л		
<b>Щелочная фосфатаза (в сыворотке)</b>	38—126 МЕ/л	0,01667	0,63—2,10 мккат/л
<b>Холинэстераза</b>			59,96—98,36 мкмоль/сл
<b>5'-нуклеотидаза</b>	2—16 МЕ/л	0,01667	0,03—0,27 мккат/л
<b>Гормоны сыворотки</b>			
<b>Гастрин натощак</b>	0—130 пг/мл		
<b>Паратиреоидный гормон</b>	4—9 мКЭВ/мл		
<b>Секретин (в течение 45 мин после еды выше 1200 нг/л)</b>	29—45 нг/л		
<b>Система свертывания крови</b>			
<b>Время кровотечения</b>	2,5—9,5 мин		
<b>Продукты деградации фибрина</b>	<8 мг/мл		
<b>Протромбиновое время</b>	11,0—14,0 с		
<b>Тромбиновое время</b>	11,3—18,5 с		
<b>Факторы свертывания</b>			
Фактор I (фибриноген)	150—360 мг%	0,01	4,0—10,0 мкмоль/л
Фактор II (протромбин)			0,60—1,40 мкмоль/л
Фактор V			0,60—1,40 мкмоль/л
Фактор VII—X			0,70—1,30 мкмоль/л
Фактор X			0,70—1,30 мкмоль/л
Фактор VIII			0,50—2,00 мкмоль/л
Фактор IX			0,60—1,40 мкмоль/л
Фактор XI			0,60—1,40 мкмоль/л
Фактор XII			0,60—1,40 мкмоль/л
<b>Общий анализ крови</b>			
<b>Гематокрит</b>			
Мужчины	40,7—50,3 %	0,01	0,407—0,503
Женщины	36,1—44,3%	0,01	0,361—0,443
<b>Гемоглобин</b>			
Мужчины	13,8—17,2 г%	0,620	8,56—10,7 ммоль/л
Женщины	12,1—15,1 г%	0,620	7,50—9,36 ммоль/л
Концентрация гемоглобина	327—35,5 г%	0,620	20,3—22,0 ммоль/л

Показатель	Значения в обычно используемых единицах	Коэффициент пересчета	Значения в единицах СИ
в 1 эритроците			
Содержание гемоглобина в 1 эритроците	26,7—33,7 пг		
<b>Лейкоцитарная формула</b>			
Общее число лейкоцитов	3,8—9,8×103/мкл	1	3,8—9,8×109/л
Лимфоциты	1,2—3,3×103/мкл	1	1,2—3,3×109/л
Моноциты	0,2—0,7×103/мкл	1	0,2—0,7×109/л
Гранулоциты	1,8—6,6×103/мкл	1	1,8—6,6×109/л
<b>Разброс размеров эритроцитов</b>	11,8—14,6%	0,01	0,118—0,146
<b>Ретикулоциты</b>	0,5—1,5%	0,01	0,005—0,015
<b>СОЭ</b>	0—10 мм/ч		
<b>СЭО</b>	80,0—97,6 мкм		
<b>Тромбоциты</b>	190—405×103/мкл	1	190—405 109/л
<b>Эритроциты</b>			
Мужчины	4,5—5,7×106/мкл	1	4,5—5,7×1012/л
Женщины	3,9—5,0×106/мкл	1	3,9—5,0×1012/л
<b>Иммунологические показатели</b>			
<b>Иммуноглобулины (в сыворотке)</b>			
IgA	0,90—4,50 г/л		
IgD	0—0,15 г/л		
IgE	0—0,38 мг/л		
IgG	5,65—17,65 г/л		
IgM	0,60—3,50 г/л		
<b>Комплемент (общий гемолитический)</b>	118—226 CH50 МЕ/мл		

γ-ГТ	— γ-глутамилтранспептидаза
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СЭО	— средний объем эритроцита, средний эритроцитарный объем
ХЛПВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
CH50	— разведение сыворотки, достаточное для лизиса 50% эритроцитов барана
мккат	— микрокатал
мкМЕ	— микроединиц
мМЕ	— миллиединиц
нг	— нанограмм
нм	— наномоль
пг	— пикограмм
пмоль	— пикомоль

### Источники:

1. *Терапия. Перевод с англ., дополненный, под ред. ак. РАМН А.Г. Чучалина. "ГЭОТАР", Москва, 1996*
2. *Интенсивная терапия. Пер. с англ., дополненный, под ред. ак. РАМН А.И. Мартынова. "ГЭОТАР", Москва, 1998.*

## Приложение 8. Суточная потребность организма в витаминах и микроэлементах

По "Рекомендуемым суточным нормам питания", при отсутствии данных — минимальная потребность. Некоторые величины зависят от пола, веса, физической активности и потребности в калориях. Данные относятся к среднестатистическому человеку 25—50 лет. В случае того или иного дефицита нужны более высокие дозы для его устранения. В скобках даны нормы для женщин, если они отличаются от норм для мужчин. Для парентерального питания сделана поправка на разницу в биологической доступности при пероральном и парентеральном способах питания.

### Суточная потребность в витаминах

Витамин	Суточные нормы питания	При парентеральном питании*
А (ретинол)	800 (1000) РЭ <sup>1</sup>	800—1000 РЭ <sup>1</sup>
D (кальциферол)	5 мг <sup>2</sup>	200 МЕ <sup>3</sup>
E (токоферол)	8 (10) МЕ	10 МЕ
C (кислота аскорбиновая)	60 мг	100 мг
B <sub>1</sub> (тиамин)	1,1 (1,5) мг	3 мг
B <sub>2</sub> (рибофлавин)	1,3 (1,7) мг	3,6 мг
PP (кислота никотиновая)	15(19) мг	40 мг
B <sub>3</sub> (кислота пантотеновая)	4—7 мг	15 мг
B <sub>6</sub> (пиридоксин)	1,6 (2,0) мг	4 мг
B <sub>12</sub> (цианокобаламин)	2 мкг	5 мкг
Bc (кислота фолиевая)	180—200 мкг	400 мкг
H (биотин)	30—100 мкг	60 мкг
Витамин K <sup>4</sup>	65 (80) мкг	

### Суточная потребность в микроэлементах

Микроэлемент	Суточные нормы питания	При парентеральном питании
Хром	50—200 мкг	10—15 мкг
Медь	1,5—3,0 мг	0,3—0,5 мг
Йод	150 мкг	50—75 мкг
Железо	10 (15) мг	1—2,5 мг (50 мг/мес)
Марганец	2—5 мг	0,15—0,8 мг
Молибден <sup>5</sup>		20 мкг
Селен	70 (55) мкг	40—120 мкг
Цинк	15(12) мг	2—8 мг
Фтор	1,5—4 мг	

<sup>1</sup> РЭ — ретинольный эквивалент = 1 мкг ретинола

<sup>2</sup> В виде холекальциферола, 5 мкг = 200 МЕ витамина D

<sup>3</sup> При длительном парентеральном питании указанное количество витамина D может оказаться избыточным

<sup>4</sup> Данные по витамину K не включены в таблицу в связи с тем, что больные могут получать антикоагулянты

<sup>5</sup> Суточная норма приема внутрь не установлена, потребность остается спорной  
Рекомендуемая в/в доза — 75—250 мкг

## Литература

---

1. *Manual of Medical Therapeutics, 27<sup>th</sup> Edition. Department of Medicine, Washington University, School of Medicine, St. Louis, Missouri. Little, Brown, and Company. Boston-Toronto-London, 1992.*
2. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета. "Практика", М., 1995, перевод.*

# Указатель заболеваний, симптомов и синдромов

Абдоминальная боль .....	233	Диарея неинфекционная .....	568
Алкогольная болезнь печени .....	407	Дивертикулярная болезнь	
Анальный зуд .....	264	толстой кишки .....	532
Анорексия нервная .....	624	Диетотерапия .....	640
Аскаридоз .....	488	Диспепсия .....	242
Ахалазия кардии .....	281	Диспепсия функциональная .....	303
Болезнь Вильсона .....	453	Дисфагия .....	244
Болезнь Крона .....	500	Дисфункция сфинктера Одди .....	375
Болезнь Уиппла .....	474	Желтуха .....	248
Булимия нервная .....	627	Желчнокаменная болезнь .....	361
Воспалительные заболевания		Заболевания желудка и	
кишечника хронические .....	499	двенадцатиперстной кишки .....	294
Гастрит хронический .....	295	Заболевания кишечника	
Гастрит хронический		воспалительные хронические .....	499
аутоиммунный .....	301	Заболевания печени .....	389
Гастрит хронический, вызванный		Заболевания поджелудочной	
<i>H. Pylori</i> .....	296	железы и желчного пузыря .....	333
Гастроэзофагеальная рефлюксная		Заболевания прямой кишки	
болезнь .....	266	и заднепроходного канала .....	555
Геморрой .....	556	Заболевания толстой кишки .....	531
Гемохроматоз .....	447	Заболевания тонкой кишки .....	465
Гепатит А острый вирусный .....	392	Запор .....	580
Гепатит алкогольный .....	409	Зуд заднего прохода .....	264
Гепатит аутоиммунный .....	433	Инфекции паразитарные,	
Гепатит В острый вирусный .....	394	вызывающие нарушение	
Гепатит В хронический .....	399	всасывания в тонкой кишке .....	488
Гепатит В+D острый вирусный .....	397	Карциноид .....	496
Гепатит С острый вирусный .....	395	Колики .....	237
Гепатит С хронический .....	401	Колит ишемический .....	541
Гепатит D хронический .....	403	Колит коллагеновый .....	545
Гепатит E острый вирусный .....	398	Колит лимфоцитарный .....	545
Гепатит острый при лекарственных		Колит псевдомембранозный .....	537
поражениях печени .....	427	Кровотечения	
Гепатит хронический		желудочно-кишечные .....	586
при лекарственных		Кровотечения из варикозно-	
поражениях печени .....	427	расширенных вен пищевода .....	591
Гепатиты вирусные острые .....	390	Кровотечения из верхних отделов	
Гепатиты вирусные		желудочно-кишечного тракта,	
хронические .....	399	не обусловленные варикозным	
Гепатомегалия .....	246	расширением вен пищевода .....	587
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина .....	444	Кровотечения из тонкой	
Диарея .....	567	и толстой кишки .....	594
Диарея инфекционная .....	575	Лимфангиэктазия кишечная .....	477



Лихорадка .....	253	Поражения печени	
Лямблиоз .....	490	лекарственные .....	423
Мальабсорбция .....	259	Потеря массы тела .....	263
Мальабсорбция лактозы .....	466	Предраковые заболевания	
Мальабсорбция сахарозы- изомальтозы .....	468	желудка .....	328
Муковисцидоз .....	351	Проктит .....	563
Недостаточность печеночная .....	251	Рак желудка .....	330
Недостаточность питания .....	620	Рак желчного пузыря .....	383
Недостаточность питания		Рак пищевода .....	291
белково-энергетическая .....	620	Рак поджелудочной железы .....	383
Недостаточность поджелудочной железы внешнесекреторная .....	257	Рак толстой кишки .....	551
Некроз гепацитов I зоны		Реакции гиперчувствительности	
ацинуса при лекарственных		при лекарственных	
поражениях печени .....	425	поражениях печени .....	428
Некроз гепацитов III зоны		Синдром Золлингера—Эллисона ..	324
ацинуса при лекарственных		Синдром избыточного роста	
поражениях печени .....	424	бактерий в тонкой кишке .....	484
Непроходимость кишечника .....	239	Синдром	
Ожирение .....	629	иммуновоспалительный .....	250
Опухоли печени, предраковые		Синдром короткой кишки .....	480
заболевания и состояния .....	459	Синдром раздраженного	
Опухоли печени при		кишечника .....	521
лекарственных поражениях .....	430	Синдром цитолитический .....	250
Опухоли тонкой кишки		Сладж-синдром при	
доброкачественные .....	493	лекарственных поражениях	
Опухоли тонкой кишки		печени .....	430
злокачественные .....	494	Спленомегалия .....	247
Опухоли тонкой кишки, предраковые заболевания		Стеатогепатит неалкогольный .....	418
и состояния .....	492	Стеатогепатит при	
Особые формы полипов		лекарственных поражениях	
толстой кишки .....	548	печени .....	426
Панкреатит острый .....	334	Стеатоз печени .....	408
Панкреатит хронический .....	341	Трещины заднего прохода .....	561
Питание парентеральное .....	636	Фиброз при лекарственных	
Питание энтеральное .....	637	поражениях печени .....	426
Пищевод Баррета .....	287	Холангит .....	372
Поликистоз .....	246	Холангит склерозирующий	
Полипы толстой кишки .....	548	при лекарственных поражениях	
Поражение сосудов при		печени .....	430
лекарственных поражениях		Холестаз .....	249
печени .....	426	Холестаз внутрипротоковый	
Поражение тонкой		при лекарственных поражениях	
кишки метастатическое .....	498	печени .....	429
		Холестаз канальцевый	
		при лекарственных поражениях	
		печени .....	428

Холестаз паренхиматозно- канальцевый при лекарственных поражениях печени .....	429
Целиакия (глютеновая энтеропатия) .....	469
Цирроз .....	246
Цирроз билиарный первичный .....	440
Цирроз печени алкогольный .....	413
Цитопатии митохондриальные при лекарственных поражениях печени .....	425

Эзофагиты инфекционные .....	277
Эзофагиты лекарственные .....	277
Эзофагоспазм .....	284
Язва прямой кишки одиночная .....	565
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки .....	310
Язвенный колит неспецифический .....	510

## Указатель алгоритмов диагностики и ведения пациентов

Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	267
---	-----

Алгоритм лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	268
---	-----

Алгоритм диагностики и лечения пищевода Баррета .....	288
--	-----

Алгоритм ведения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки .....	311
---	-----

Алгоритм лечения хронического панкреатита .....	342
--	-----

Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью .....	362
---	-----

Алгоритм обследования при подозрении на опухоль поджелудочной железы .....	384
--	-----

Алгоритм механизма повреждающего	
-------------------------------------	--

действия избыточного железа .....	448
--------------------------------------	-----

Алгоритм диагностического поиска при синдроме перегрузки железом .....	451
--	-----

Алгоритм диагностики болезни Вильсона .....	456
--	-----

Алгоритм ведения пациентов с болезнью Крона .....	501
--	-----

Алгоритм профилактики рака толстой кишки при неспецифическом язвенном колите .....	516
---	-----

Алгоритм диагностического поиска при хронической диарее .....	573
---	-----

Алгоритм ведения пациентов с острой диареей .....	576
--	-----

Алгоритм обследования и лечения больных с запорами .....	581
---	-----

## Указатель таблиц

Таблица 4.1	Показатели фармакокинетики ИПП .....	55
Таблица 4.2	Лекарственные взаимодействия ИПП .....	57
Таблица 5.1	Некоторые фармакокинетические свойства М-холиномиметиков и антихолинэстеразных средств .....	61
Таблица 6.1	Характеристика ферментных препаратов .....	73
Таблица 9.1	Некоторые показатели фармакокинетики адеметионина .....	89
Таблица 11.1	Основные показатели фармакокинетики $\alpha$ -интерферона .....	97
Таблица 11.2	Сравнительная фармакокинетическая характеристика Пег-интерферонов .....	98
Таблица 11.3	Параметры фармакокинетики ламивудина .....	102
Таблица 12.1	Побочные эффекты сульфасалазина .....	113
Таблица 14.1	Показатели фармакокинетики слабительных ЛС .....	122
Таблица 14.2	противопоказания для приема слабительных ЛС .....	123
Таблица 22.1	Фармакокинетика наиболее часто используемых нестероидных анальгетиков .....	162
Таблица 22.2	Основные побочные эффекты НПВС .....	164
Таблица 22.3	Фармакокинетическое взаимодействие НПВС с другими ЛС .....	167
Таблица 22.3	Фармакодинамическое взаимодействие НПВС и других ЛС .....	167
Таблица 22.5	Некоторые фармакокинетические показатели наркотических анальгетиков .....	171
Таблица 22.6	Побочные эффекты опиоидов .....	172
Таблица 22.7	Фармакокинетические показатели некоторых местных анестетиков .....	175
Таблица 22.8	Эффект местных анестетиков при взаимодействии с другими препаратами .....	177
Таблица 22.9	Влияние местных анестетиков на эффекты других ЛС .....	178
Таблица 25.1	Сравнительная характеристика ГК в эквивалентных дозах .....	194
Таблица 25.2	Период полувыведения системных глюкокортикоидов .....	196
Таблица 25.3	Лекарственные взаимодействия ГК .....	201
Таблица 26.1	Цитостатики, применяемые для химиотерапии опухолей органов пищеварения .....	204
Таблица 26.2	Некоторые фармакокинетические показатели цитостатиков .....	212
Таблица 27.1	Классификация диуретиков .....	224
Таблица 27.2	Основные фармакокинетические параметры диуретиков .....	226
Таблица 28.1	Спектр диспепсических симптомов и их рекомендуемые определения (по N.J. Talley и соавт., 1999) .....	242
Таблица 28.2	Возможные причины диспепсии, которые исключают диагноз синдрома функциональной диспепсии (по J.E. Richter, 1991) .....	243
Таблица 28.3	Специфические аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени .....	251
Таблица 28.4	Клинические и лабораторные признаки мальабсорбции .....	260

Таблица 29.1	Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (по N. Chiba, R.H. Hunt, 1999) .....	272
Таблица 29.2	Необоснованные назначения при лечении эндоскопически негативной рефлюксной болезни .....	274
Таблица 29.3	Сроки проведения эндоскопического исследования при наблюдении за пациентами с пищеводом Баррета (рекомендации American College of Gastroenterology) .....	289
Таблица 29.3	Стадии рака пищевода .....	291
Таблица 30.1	Осложнения язвенной болезни .....	313
Таблица 30.2	Эффективность омепразола в качестве поддерживающей терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (по H.P.M. Festen, 1994) .....	317
Таблица 30.3	Снижение риска повторного кровотечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эрадикационной терапии <i>H. pylori</i> .....	320
Таблица 30.4	Классификация предраковых состояний и заболеваний желудка в зависимости от степени риска развития дистального рака желудка .....	328
Таблица 30.5	Стадии рака желудка .....	330
Таблица 31.1	Основные причины повышения уровня амилазы и липазы .....	337
Таблица 31.2	Критерии тяжести острого панкреатита по Рэнсону .....	339
Таблица 31.3	Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии (по W. B. Salt II, S. Schtnkor, 1976) .....	347
Таблица 31.4	Клинические проявления муковисцидоза .....	354
Таблица 32.1	Частота развития фульминантного (молниеносного) острого вирусного гепатита .....	391
Таблица 32.2	Индекс гистологической активности (по R.J. Knodell et al., 1981) .....	400
Таблица 32.3	Факторы риска развития неалкогольного стеатогепатита .....	419
Таблица 32.4	Балльная система диагностики аутоиммунного гепатита .....	436
Таблица 32.5	Заболевания, при которых наблюдается синдром перегрузки железом .....	450
Таблица 32.6	Тесты, применяемые для диагностики болезни Вильсона .....	455
Таблица 32.7	Классификация злокачественных опухолей печени .....	459
Таблица 32.8	Частота клинических симптомов гепатоцеллюлярной карциномы .....	461
Таблица 32.9	Риск перехода очаговых изменений печени в злокачественную форму (Y. Menu et al., 1989) .....	462
Таблица 34.1	Индекс клинической активности болезни Крона по Бесту .....	503
Таблица 34.2	Индекс клинической активности неспецифического язвенного колита по Truelove .....	511
Таблица 36.1	Дифференциальный диагноз микроскопического колита .....	546
Таблица 36.2	Риск злокачественной трансформации различных типов аденом в зависимости от их размера .....	548
Таблица 36.3	Риск развития рака толстой кишки .....	551

Таблица 38.1	Дифференциальный диагноз энтеральных поносов и поносов, связанных с поражениями толстой кишки .....	569
Таблица 40.1	Эпидемиологические данные заболеваемости раком толстой кишки и раком поджелудочной железы (Национальный Институт рака США, 1996—1998) .....	606
Таблица 40.2	Наследственные синдромы, характеризующиеся предрасположенностью к раку толстой кишки (РТК) .....	607
Таблица 40.3	Химиотерапевтические ЛС, применяемые при злокачественных опухолях органов пищеварения .....	608
Таблица 40.4	Общая схема подбора дозы химиотерапевтического ЛС на основании данных анализа крови .....	610
Таблица 40.5	Рекомендуемые дозы некоторых нестероидных противовоспалительных средств .....	613
Таблица 40.6	Рекомендуемые дозы некоторых наркотических анальгетиков .....	615

## Указатель рисунков

Рисунок 28.1	Регуляция сократительной активности гладких мышечных клеток билиарного тракта .....	236
Рисунок 29.1	Лечение рефлюкс-эзофагита различными классами антисекреторных препаратов ( по N. Chiba et al, 1997) .....	271
Рисунок 29.2	Купирование изжоги у больных рефлюкс-эзофагитом при применении различных классов антисекреторных препаратов (по N. Chiba et al, 1997) .....	272
Рисунок 29.3	Подавление секреции и исход лечения рефлюкс-эзофагита .....	272
Рисунок 40.1	Номограмма для определения возрастной величины клиренса креатинина в процентах от должной .....	600

---

## Указатель реферативных обзоров

Место Маалокса в лечении “кислотозависимых” заболеваний .....	41
Новейший ингибитор протонной помпы — Эзомепразол: эволюция в лечении “кислотозависимых” заболеваний .....	58
Применение Фестала при нарушениях процессов пищеварения .....	74
Место Эссенциале Н в современной медицине .....	90
Отечественный опыт противовирусной терапии гепатита С с использованием ПегИнтрона .....	109
Применение Гутталакса в комплексной терапии больных вульгарными угрями .....	125
Применение препарата Эспумизан при синдроме метеоризма .....	130
Принципы коррекции микробиоценоза кишечника у детей .....	135
Одинаковы ли блокаторы протонного насоса? .....	275
Эффективность Де-нола в лечении заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта .....	320
Отечественный ингибитор протонной помпы Гастрозол .....	322
Дюспаталин (мебеверина гидрохлорид) в терапии абдоминальной боли при патологии билиарного тракта .....	381
Пегасис — новое поколение пегилированных интерферонов .....	404
Фармакокинетика и клиническая эффективность препаратов месалазина (5-аминосалициловой кислоты) .....	517
Оценка эффективности препарата Бактисубтил в терапии функциональных заболеваний кишечника с синдромом диареи и в профилактике дисбиоза кишечника у пациентов с заболеваниями легких на фоне проводимой антибактериальной терапии .....	529
Применение Гепатромбина Г для лечения геморроя .....	559

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ТОМ IV

Научное издание

Ивашкин Владимир Трофимович,  
Лапина Татьяна Львовна  
и др.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Сдано в набор 10.08.03. Подписано в печать 19.09.03.

Бум. офсетная. Формат 70х100/16. Гарнитура "Journal". Печать офсетная.

Усл.-печ. л. 82,7. Уч.-изд. л. 63,8. Тираж 10 000 экз. Заказ № 1520.

ООО "Издательство "Литтерра". 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, <http://www.litterra.ru>.

Отпечатано в ОАО "Типография "Новости", 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46



---

## СЕРИЯ "РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ"

---

### Редакционный совет серии:

Ю.Б. Белоусов, председатель	М.Р. Личиницер
А.А. Баранов	Н.А. Лопаткин
Г.М. Барер	В.А. Мефодовский
Ю.Н. Беленков	С.Н. Мосолов
А.А. Бунятян	Н.А. Мухин
Н.Н. Володин	Е.Л. Насонов
А.И. Вялков	В.А. Насонова
Б.Р. Гельфанд	В.И. Покровский
Е.И. Гусев	В.С. Савельев
И.И. Дедов	Г.А. Самсыгина
И.Н. Денисов	В.Н. Серов
Е.А. Егоров	Г.И. Сторожаков
В.Т. Ивашкин	Е.И. Чазов
А.В. Катлинский	А.Г. Чучалин
Ю.А. Крестинский	Ю.Л. Шевченко
А.А. Кубанова	В.П. Яковлев
В.И. Кулаков	С.В. Яковлев
М.В. Леонова	

### Вышли из печати:

- Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
- Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
- Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
- Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения

### Выходит в 2003 г.:

- Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания

### Выходят в 2004—2005 гг.:

- Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ
- Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передающихся половым путем
- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии
- Рациональная фармакотерапия в офтальмологии
- Рациональная фармакоанестезиология
- Рациональная противоопухолевая фармакотерапия
- Рациональная фармакотерапия в хирургической практике
- Рациональная фармакотерапия стоматологических заболеваний
- Рациональная фармакотерапия в неврологии
- Рациональная фармакотерапия психических расстройств
- Рациональная фармакотерапия в урологии
- Рациональная фармакотерапия в нефрологии
- Рациональная фармакотерапия детских заболеваний
- Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта