В. М. ВИНОГРАДОВ, Е. Б. КАТКОВА,
Е. А. МУХИН

ФАРМАКОЛОГИЯ С РЕЦЕПТУРОЙ

УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
СПЕЦЛИТ

Учебник для медицинских и
фармацевтических училищ и колледжей

Елена Каткова

Фармакология с рецептурой

«СпецЛит»
2009

Каткова Е. Б.

Фармакология с рецептурой / Е. Б. Каткова — «СпецЛит», 2009 — (Учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей)

ISBN 978-5-299-00402-1

Учебник предназначен для учащихся средних медицинских и фармацевтических учебных заведений и соответствует программе обучения. Изложение построено по традиционному плану и опирается на современную, весьма усложнившуюся классификацию лекарственных средств, включающую много новых высокоэффективных групп препаратов, с их механизмами действия, показаниями к применению, устоявшимся местом в фармакотерапии болезней.

ISBN 978-5-299-00402-1

© Каткова Е. Б., 2009
© СпецЛит, 2009

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ 5
ВВЕДЕНИЕ 8
Рецептура 11
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ 11
Понятие о лекарствах 11
Официальные регламентирующие издания и основная справочная литература 13
Правила хранения лекарственных средств 15
РЕЦЕПТ 16
Общие правила выписывания рецептов 16
Рецептурные сокращения 17
Рецептурные бланки и особенности их использования 20
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ 26
Твердые лекарственные формы 26
Жидкие лекарственные формы 31
Мягкие лекарственные формы 42
АПТЕКА 50
Общая фармакология 53
ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ 53
Проникновение лекарственных веществ через биологические барьеры 53
Пути введения лекарственных средств 58
Распределение лекарств в организме 66
Превращения лекарственных веществ в организме (биотрансформация лекарств) 67
Пути и механизмы выведения (экскреции) лекарственных веществ 69
ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ 72
Общие представления 72
Принципы дозирования лекарств. Условия, влияющие на действие лекарственных средств 74
Реакции, обусловленные длительным приемом и отменой лекарственных средств 79
Проблемы комбинированного применения лекарственных средств 82
Виды лекарственной терапии 85
Частная фармакология 87
Раздел 1 87
Антисептические и дезинфицирующие средства 87
Химиотерапевтические средства 93
Антибактериальные средства 95
Противотуберкулезные средства 134
Конец ознакомительного фрагмента. 136

Елена Каткова, Ефим Мухин, Василий Виноградов Фармакология с рецептурой

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предисловие обычно не читают. Тем более студенты, для которых оно, собственно, и пишется. В данном случае авторам хотелось бы ошибиться.

Первый учебник «Фармакология с рецептурой» был написан нами более 30 лет назад и дважды издавался. Он получил в целом положительную оценку преподавателей и студентов, но к настоящему времени безнадежно устарел. За три десятилетия фармакология настолько изменилась и продвинулась вперед в своем развитии, что попытка «косметически» подправить старое издание, внеся минимум исправлений, оказалась нереальной. Наука стала намного объемней, глубже и сложнее. Появились совершенно новые и очень важные группы фармакологических средств, сильно продвинулись представления о механизмах действия, совершенно по-иному выглядят стратегия и тактика фармакотерапии, которые стали и сложнее, и патогенетически осмысленней. Уйти от всех этих изменений сегодня невозможно, и любые попытки упростить содержание ради легкости понимания и усвоения предмета приведут лишь к примитивизму и неполноценности образования.

Считают, что в науках, находящихся «на переднем крае» медицины (фармакология относится к их числу), объем всей имеющейся информации удваивается каждые 10 лет. К тому же, отдавая дань новому, нельзя отказаться от базовых знаний прошлого. Все это ставит учащихся в трудное положение: необходимо не только прочесть разросшийся и сильно усложнившийся материал, но и «переварить» его, вынести и запомнить основное и научиться этим основным пользоваться. Утешение лишь одно: тем, кто будет учиться через 20 – 30 лет, придется еще труднее. К счастью, наш мозг обладает способностью защищаться от избытка информации и быстро забывать или просто не усваивать второстепенное. Опыт мировой педагогики показывает, что добросовестный студент, прослушав и законспектировав лекции, прочитав материал учебника к очередному занятию и семинару, затем раздел курса к этапному зачету, наконец, повторив все к экзамену или заключительному зачету, способен предъявить экзаменатору 4 – 6 % полученной информации. Лишь у самых одаренных эта цифра возрастает до 10 – 12 %. Трудной задачей педагогов является определить, что должно войти в эти обычные 4 – 6 %. Студент должен знать, что требуется усвоить обязательно и в первую очередь, а что может служить «украшением» обязательных знаний. Развитие науки заставило здесь сменить приоритеты.

Раньше, когда курс фармакологии был относительно простым и не столь объемным, требования к прочному запоминанию (по существу, к зубрежке) во многом справочных данных (латинские названия множества препаратов, их характеристика и формы выпуска, средние дозы, прописывание рецептов и т. п.) были весьма строгими. Сегодня от такого подхода в преподавании предмета приходится отказываться. Именно в этом видится решение извечного конфликта между старанием педагогов впихнуть в студенческие головы как можно больше знаний и упорным сопротивлением учащихся. Казалось бы, решение предельно просто: сократить объем информации в 10 раз, тогда более половины ее (самой важной) прочно засядет в памяти и будет не только донесено до экзамена, но и станет светочем в последующей работе. В некоторых странах так пробовали делать, предельно сокращая и упрощая курс. Результаты плачевны: на выходе экзаменатору предъявлялись те же самые сакрамен-

тальные 4 – 6 %, но от уже сокращенного курса. Теоретически можно представить самое простое решение – увеличить объем информации в 10 раз, чтобы получить желаемые знания по крайней мере в половинном объеме от исходного (требуемого ранее) багажа. Такая идея, к счастью, не была опробована, так как размеры учебника в несколько тысяч страниц (а есть и другие предметы!) станут просто физически неподъемными. Очевидно, истина где-то посередине: в связи с развитием науки и усложнением курса размеры учебника придется вынужденно увеличить, но не намного, скажем, страниц на 100 – 200, и пожертвовать большей частью формального справочного материала по отдельным препаратам, оставив лишь те немногие из них, которые широко применяются, в том числе в амбулаторно-поликлинической практике. Тогда обязательным дополнением к учебнику для прописывания рецептов на занятиях и в дальнейшем становится рецептурный справочник. Учиться разумно пользоваться последним (но не лечить по нему больных!) нужно уже при освоении курса фармакологии.

Что же должен вынести учащийся из курса фармакологии? Прежде всего – понимание и знание структуры предмета и современной классификации (достаточно объемной и сложной) лекарственных средств, характера и механизма действия каждой из групп препаратов (а не отдельных из них), четкие представления о возможности использования этого действия для лечения больных, наиболее важные показания и противопоказания для данной группы препаратов, типичные побочные эффекты, способы применения. Именно групповая характеристика становится главным требованием, как и осмысленный выбор препаратов этой группы и подгруппы для решения конкретных задач фармакотерапии. Поскольку самостоятельного курса патофизиологии в средних медицинских учебных заведениях нет, элементы ее придется давать в процессе изучения фармакологии. В этом трудность преподавания. Особое внимание учащихся следует обратить на вторую часть учебника, в которой излагаются общие закономерности взаимодействия организма с лекарством. Это облегчает восприятие частной фармакологии и исключает необходимость многократно разъяснять одни и те же понятия, принципы, проблемы. К сожалению, именно этот раздел часто изучают «мимоходом». Таким образом, познание и закрепление в памяти структуры и логики предмета – главный приоритет в долгосрочном знании фармакологии. На практические занятия могут выноситься и частные вопросы. Но не должно быть иллюзией то, что их знание надолго останется в памяти.

Наш мозг обладает еще одной крайне важной особенностью – фиксировать в долговременной памяти все то, что когда-то внимательно читалось (и понималось!) и, казалось бы, уже забылось навсегда. Оперативно востребовать эти знания мы, за очень редким исключением, не умеем. Они как бы погребены под наслоением множества других сведений из самых разных областей знаний. Когда же практика заставляет обратиться к инструкциям, серьезным справочникам, руководствам и т. п., «навсегда забытое» содержание учебника всплывает в памяти и читаемое вдруг становится понятным. Пожалуй, это одно из главных достижений студента в процессе обучения. Хорошо, если выпускник медицинского или фармацевтического училища или колледжа приобретет и сохранит для справок и уточнений собственный экземпляр учебника и будет обращаться к нему в своей практической работе. Лет на десять его хватит, потом он устареет и потребуется новое издание.

Еще одной особенностью учебника является его прикладной характер, т. е. стремление авторов оторваться от изложения «чистой теории» фармакологии и совместить теорию с элементами клинической фармакотерапии. В пределах возможного хотелось бы дать учащемуся представление о том, почему этому больному из многих препаратов выбирают именно эти, как строится осмысленная комплексная терапия. Без понимания этого теория мертва и вряд ли нужна будущему медику. Акцент сделан на тех разделах курса, в которых описываются лекарственные средства для лечения наиболее распространенных страданий (гиперто-

ническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, диабет и др.), а также на средствах, используемых при оказании неотложной помощи до эвакуации больного в лечебное учреждение (инфаркт миокарда, инсульт, гипертонический криз, ожоги и травмы). В условиях чрезвычайных ситуаций, к сожалению, далеко не всегда присутствует врач и вся ответственность ложится на фельдшера и даже медсестру.

Авторы тайно преследуют еще одну цель: учебник может оказаться полезным и студентам медвузов. Разумеется, не тем, кто претендует на глубокие знания предмета, хорошие и отличные оценки. Унылый троечник и жизнерадостный лентяй, для которых тройка в зачетке является пределом мечтаний, пользуясь этим учебником, могут надежно заработать эту оценку на экзамене. Большего мы не обещаем, для большего есть вузовские учебники.

ВВЕДЕНИЕ
Предмет и задачи фармакологии

Фармакология – наука о взаимодействии лекарств и организма (от *греч.* pharmacon – лекарство, яд, logos – учение, наука). Ее представители занимаются всесторонним изучением лекарств, тех сдвигов, которые они вызывают в организме, механизмов действия лекарственных веществ на организменном, органном, клеточном и субклеточном (до молекулярного) уровнях, изысканием и исследованием новых средств и доведением их до практической медицины.

Статистика успехов и неудач, затрат труда и финансовых средств на путях изыскания новых лекарственных веществ за последние 10 – 15 лет изменилась мало. Не изменились и задачи, которые ставит практическая медицина перед *фармакологией как наукой*. Эти задачи кратко можно свести к следующему:

совершенствование лекарственных средств в уже известных классах химических соединений с целью приближения к идеальному препарату в каждой из таких групп. Современная синтетическая химия позволяет получить огромное число вариантов каждого из существующих препаратов, повысить избирательность действия лекарственных веществ на мишени в клетках и «отсечь» нежелательные побочные эффекты, изменить в нужном направлении (как правило, удлинить) время действия препарата, добиться превращения его в фармакологически нейтральные метаболиты, изменить растворимость в воде для получения наиболее удобных лекарственных форм и т. п. Этот путь позволяет улучшить, нередко радикально, то, что уже известно, но не открывает принципиально новых подходов в лечении болезней;

– изыскание лекарств с принципиально новыми точками приложения в организме, не известными или не использовавшимися в прошлом, с новыми механизмами действия, которые на основании данных патофизиологии и патобиохимии могут вывести на новые, более эффективные способы фармакологического воздействия на патологический процесс. Это трудный, рискованный, но самый плодотворный путь достижения прогресса в медицине. Результативность его намного ниже предыдущего, и, по статистике, лишь 5 % вновь создаваемых лекарств отвечают этой задаче;

– очень перспективным и плодотворным является получение синтетических аналогов гормонов, химических посредников (медиаторов) передачи нервных импульсов, местных тканевых регуляторов обмена и функций органов (аутакоидов). На этом пути удается получить вещества с действием, подобным естественному, но с улучшенными потребительскими качествами, а также антагонисты, блокирующие тот или иной избыточный или нежелательный при данном заболевании эффект естественных регуляторов;

– еще одной научной задачей фармакологии является анализ и освоение многовекового опыта народной медицины в области фитотерапии. Лекарственные растения, полезность которых при той или иной патологии эмпирически установлена, подвергаются фитохимическому изучению, из них выделяют вероятные действующие начала, подвергают их оценке методами экспериментальной фармакологии. Доказанные эффекты таких веществ и их комбинаций используют для получения оптимальных лекарственных форм, уточняются показания к их применению, обоснованные режимы лечения.

Создание нового лекарства – сложный многоступенчатый процесс, в котором помимо фармаколога принимают участие химики-синтетики, микробиологи, биохимики, патофизиологи, иммунологи, фармацевты, представители других специальностей. В связи с резким ростом в мире заболеваемости, обусловленной химическим загрязнением окружа-

ющей среды и сенсибилизацией населения, ростом числа лекарственных осложнений («лекарственная болезнь») требования к доклиническому изучению существенно возросли. Несмотря на это приходится заключить, что самыми тщательными исследованиями удается предсказать не более (чаще – менее) 70 % возможных негативных реакций больных на новое лекарство. И это при том, что затраты на создание нового лекарства «от нуля» только до стадии клинических испытаний оцениваются зарубежными фирмами в 60 – 80 млн долларов и более, затраченное время – в 8 – 12 лет, а трудозатраты на один препарат – в среднем в 150 человеколет!

Естественно, что новые лекарства дороги и лишь по мере их утверждения в практике и роста масштабов производства и реализации начинают дешеветь. Опыт медицины показывает, что на первом этапе клинических испытаний эффективность нового средства обычно переоценивается. При широком освоении его во многих клиниках и странах вдруг начинают выявляться отрицательные качества, которые вначале были скрыты. Многие из новых лекарств удерживаются в назначениях врачей и на прилавках аптек лишь первые 5 лет. Если же препарат «пережил» 10 – 15-летний срок широкого применения и продолжает интересовать больных и врачей, он входит в «золотой фонд» фармакотерапии. Почти сразу же за первыми успехами химики и фармакологи начинают работу по созданию улучшенных аналогов этого препарата. По мере накопления новых данных и появления новых, устойчивых в практике препаратов фонд пересматривается, изымаются устаревшие и малоэффективные лекарственные средства, нерациональные комбинации. Таким образом, практический врач, фельдшер, фармацевт должны и вынуждены в интересах больных и собственного авторитета постоянно следить за успехами фармакологии и быть в курсе того, что появилось нового из лекарств и чего это новое стоит, что снято со снабжения.

Фармакология как учебная дисциплина справедливо оценивается студентами как одна из самых трудных и требует больших усилий, чтобы многое узнать и многое запомнить. По меткому выражению великого И. П. Павлова, медицинская фармакология «знакомит врача с его главным оружием, ибо первое по универсальности лечебное воздействие – введение в организм больного лекарственных препаратов».

Очень важно знать современную *классификацию лекарственных средств*, которая достаточно громоздка и построена по смешанному принципу: характеру действия (противосудорожные, антиангинальные, противотуберкулезные средства и т. п.), химическому строению (барбитураты, бензодиазепины, сульфаниламиды и т. п.), механизму действия (адренолитические, антихолинэстеразные препараты и т. п.). Без твердого знания классификации очень трудно ориентироваться в море современных лекарств, определить место и потенциальные возможности препарата, правильно выбрать нужное средство. Очень часто под новыми фирменными названиями фигурируют давно известные вещества, например, усиленно рекламируемый как новый препарат панадол был синтезирован более 100 лет назад под изначальным названием парацетамол и используется в практике по меньшей мере лет 50, а число фирменных названий препарата, включая его комбинации, превышает 150. Разобраться в синонимах можно лишь с помощью справочника. Определив место препарата в классификации, т. е. его принадлежность к определенной фармакологической группе, можно прогнозировать целесообразность его назначения именно этому пациенту с его заболеванием и особенностями течения последнего.

Вторым требованием курса фармакологии является знание *характера и механизма действия лекарств* на примере типичных представителей каждой из групп в рамках классификации. Эти сведения закрепляются при изучении клинических дисциплин и курса клинической фармакологии, они составляют основное содержание дисциплины. Соединение этих знаний с пониманием этиологии, патогенеза и симптоматики болезней позволяет определить необходимость и полезность применения данного лекарства *(показания к применению)*.

Именно такое соединение знаний позволяет делать осмысленный, а не формальный, выбор лекарственных средств, их комбинирование и формирует логику предмета – то, что именуют фармакологическим мышлением практикующего медика, обеспечивает успех лечения и авторитет у больных и коллег. Врач, фельдшер, медицинская сестра должны быть осведомлены и о возможных осложнениях фармакотерапии, картине случайного отравления лекарством и мерах помощи, знать типичные *противопоказания к назначению*. Здесь важна роль палатной сестры, которая реально выполняет лекарственные назначения, больше врача контактирует с больными и чаще первая сталкивается с нежелательными и тем более острыми, опасными проявлениями отрицательной реакции на то или иное средство. Медсестра должна не только вовремя заметить развитие осложнений фармакотерапии, но немедленно поставить в известность дежурного врача, принять доступные экстренные меры.

В порядке освоения практических вопросов фармакотерапии студент должен усвоить *правила прописывания лекарств*, сообразуясь с принципами их дозирования, формами выпуска и способами введения, уметь выбрать оптимальный вариант при данной патологии. Для этого в практической части курса студент обязан уметь при изучении данного раздела по памяти выписывать рецепты (со всеми деталями) на несколько наиболее важных, типичных лекарственных препаратов. Опыт преподавания показывает, что такой методический прием позволяет закрепить в памяти студентов основную структуру и содержание курса. Если же по какой-то из фармакологических групп рецепты на практических занятиях не выписываются, то все сведения об этой группе часто вообще выпадают.

Не должно быть никаких иллюзий относительно того, что результаты «тренировки» по выписыванию рецептов (соответственно – знание форм выпуска, средних доз и т. п.) останутся в памяти медика надолго. В этом и нет необходимости. Огромное число современных лекарственных средств делает нереальными и бессмысленными попытки всесторонне изучить и держать в памяти сведения о большинстве из них. Характер и особенности действия каждого из препаратов, частные показания и противопоказания к применению, латинское написание, многочисленные синонимы, формы выпуска, способы и режим применения, границы доз, взаимодействие с другими лекарствами, возможные побочные эффекты и другие необходимые данные содержатся в рецептурных справочниках. Знание же курса фармакологии позволяет медику найти в справочнике нужную группу препаратов, выбрать конкретное средство, наиболее подходящее его пациенту, и, наконец, понять то, что написано в специальной литературе, методических рекомендациях Минздрава и в самих справочниках.

Медицине XX века известно пугающее количество лекарств (порядка 300 – 500 тыс.), применяемых сейчас в разных странах или применявшихся в этот период ее истории. Лекарственный арсенал, используемый в разных странах сегодня, оценивается в среднем в 10 – 20 тыс. препаратов синтетического или природного происхождения. Даже опытный врач или фельдшер держит в памяти нужные сведения о 20 – 30 препаратах, постоянно выписываемых им в рамках своей компетенции (профиля). Реже им приходится назначать лекарственные средства вне этого «личного списка». Может быть, и ежедневно, но все время разные. Для этого и существуют справочники.

В некоторых странах действует золотое правило (официально закрепленное), согласно которому врач или фельдшер, выписывая больному рецепт, обязан на его глазах заглянуть в рецептурный справочник. Даже если он прекрасно его помнит и уже сегодня выписывал раз десять. В противном случае больной может поставить под сомнение правильность назначения и потребовать компенсации в связи с возможным нанесением ущерба здоровью. Подобную культуру прописывания лекарств следует настойчиво внедрять и в нашу практику, поскольку она сводит к минимуму возможные ошибки и недостаточную грамотность в важнейшем деле проведения фармакотерапии.

Рецептура
Часть I

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рецептура – раздел курса лекарствоведения (фармакологии), в котором излагаются правила выписывания рецептов на разнообразные лекарства, способы их изготовления в аптечных условиях, хранения и отпуска потребителю. В более глубоком и специальном плане этим занимается фармация – наука, содержанием которой являются: технология заводского и аптечного изготовления лекарств, разработка методов их химического анализа и правил, законодательно регламентирующих движение лекарств от завода и аптеки до больного.

Понятие о лекарствах

В учении о лекарствах различают следующие основные понятия: лекарственное вещество, лекарственное сырье и лекарственная форма.

Понятие ***лекарственное вещество*** конкретно. Это химическое соединение установленной структуры, которое в определенных количествах (дозах) обладает лечебным или профилактическим действием при том или ином заболевании. Некоторые (немногие) лекарственные вещества используются и в диагностических целях. В тех случаях, когда лекарство содержит сумму действующих веществ разного или неустановленного строения, как, например, в растительном сырье, следует применять термин ***лекарственное средство.***

Источники и способы получения лекарственных веществ (средств) разнообразны и многочисленны. Даже краткое рассмотрение их дает представление о возможностях современной науки. Многие средства получают из природного ***лекарственного сырья*** растительного, животного, микробного или минерального происхождения.

Наиболее древним и широко используемым является лекарственное *сырье растительной природы*. Интерес к нему значительно возрос в последние годы в связи с возвращением к ценностям и опыту народной (традиционной) медицины[1], в которой большое место занимают методы фитотерапии (лечение лекарственными травами). Наряду с организованной заготовкой утвердившихся в практике дикорастущих трав в специальных хозяйствах производится культивирование наиболее важных и редких из них. В высушенном и измельченном виде растительное сырье в пакетах или коробках поступает в аптеки; на фармацевтических предприятиях делают также водно-спиртовые извлечения из этого сырья (настойки и др.). В России есть специальный Институт лекарственных растений (ВИЛР), который занимается изучением (химическим, фармакологическим, условиями культивирования) лечебного действия растений из огромного многовекового опыта народной медицины, поскольку в медицине официальной («узаконенной») используется не более 5 % известного их арсенала.

Важным источником лекарственных веществ являются *органы и ткани животных* (гормоны, ферменты и др.), а также *продукты жизнедеятельности определенных видов бактерий и грибов* (антибиотики и др.). Химическое строение гормонов и антибиотиков установлено, и на их основе химическим путем получены новые, не встречающиеся в природе

[1] В медицинской литературе и обиходе ее почему-то часто именуют нетра-диционной. Это неверно в принципе. Именно народная медицина в ее современном значении уходит корнями в многовековые традиции целительства. Под многие методы и средства традиционной медицины сейчас подведена научная база, и они очищены от наслоений примитивного знахарства. Определение «нетрадиционная» лучше и правильнее не употреблять в медицине вообще.

и превосходящие их по эффективности лекарственные вещества. В последние годы некоторые особо сложные и ценные вещества биологической природы (полипептиды и др.), промышленное про изводство которых или технологически недоступно, или чрезвычайно дорого, стали получать методами генной инженерии. При этом гены, ответственные за биосинтез таких веществ, выделяют из клеток человека и переносят в клетки бактерий (обычно – кишечной палочки).

Бактерии размножаются и продуцируют данное лекарственное вещество (человеческий инсулин, интерфероны, интерлейкины и др.). Его выделяют из культуральной среды, очищают и концентрируют. Метод довольно дорог, но позволяет получить уникальные лекарственные вещества, свойственные именно человеку и направленно регулирующие нарушенные функции. Такие вещества обычно называют рекомбинантными.

Еще одним источником лекарств является *минеральное сырье*, которое в том или ином виде (измельченные в порошок минералы, минеральные воды) также издавна применялось в народной медицине, особенно восточной. Из минерального сырья получают в виде солей необходимые медицине макроэлементы (натрий, калий, кальций, железо, магний, серу) и недостающие организму микроэлементы (марганец, йод, бром, цинк, селенидр.).

Наконец, самым важным сегодня способом получения лекарственных веществ является *химический синтез* их «в колбе». Благодаря бурному развитию в XX веке синтетической химии, химикам в содружестве с фармакологами удается получить многочисленные лекарственные вещества с заданным видом лечебного действия и необходимыми потребительскими качествами. При этом опираются на структуру уже известных средств, совершенствуя ее, на строение хорошо изученных физиологических регуляторов и посредников (гормонов, нейромедиаторов и др.). Не остается в стороне и счастливый случай в результате проверки на фармакологическую активность соединений новых химических классов *(скрининг)*.

Понятием ***лекарственная форма*** в рецептуре и фармации обозначают ту форму, которая придается лекарственному веществу на фармзаводах (чаще) или в аптеках (сейчас значительно реже) и которая необходима для его практического применения в соответствии с фармакологическими свойствами, целями назначения и способами введения больному. Лекарственных форм довольно много, причем имеется тенденция к увеличению их числа за счет новейших, с улучшенными свойствами. С определенной долей условности их делят в зависимости от консистенции на три группы:

1. Твердые формы – порошки, гранулы, таблетки, драже, капсулы, спансулы, сборы, пилюли.

2. Жидкие формы – растворы, суспензии, настойки, капли, настои, отвары, слизи, экстракты, эмульсии, микстуры, липосомы, аэрозоли.

3. Мягкие формы – мази, пасты, линименты, суппозитории, пластыри, пленки.

Разделение лекарственных форм внутри групп несколько различается у разных авторов: капсулы, пилюли, липосомы иногда относят к мягким; линименты – к жидким; аэрозоли рассматривают как самостоятельную форму и т. д. Эти классификационные различия не имеют сколько-нибудь принципиального значения и не влияют на прописывание или приготовление лекарств. Тем более что большинство лекарственных средств сегодня производится в готовом виде в разных формах на фармзаводах и лишь отпускается аптеками.

Одно и то же лекарственное вещество может быть отпущено аптекой в разных лекарственных формах в соответствии с требованием (рецептом) врача или фельдшера. Выбор зависит от целей и способа применения (в вену, внутрь, на кожу и пр.). Лекарственная форма может содержать одно лекарственное вещество или несколько веществ (например, микстура). Состав лекарства также определяет врач, хотя многие хорошо зарекомендовавшие себя в практике комбинации изготовляют заводским путем и присваивают им название (корвалол, викалин, триампур и др.).

В фармакологии, медицинской литературе и обиходе термином «лекарственное вещество» пользуются редко и обычно употребляют термины «лекарственный препарат», «лекарственное средство» (или просто «препарат», «средство»), распространяя их и на лекарственные вещества, и на изготовленные из них лекарственные формы. Именно в таком расширительном значении они и будут использоваться далее в курсе фармакологии. Понятие «лекарство» является как бы обобщающим и обиходным. Это формальное смешение понятий не вызывает какой-либо путаницы, так как за ним всегда стоит описание характера и механизма действия конкретных веществ, их определенной комбинации или природной смеси. Поэтому к терминологии не следует подходить излишне строго.

Официальные регламентирующие издания и основная справочная литература

Основным официальным изданием, регламентирующим требования к качеству лекарств, способы аптечного изготовления лекарственных форм, высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих препаратов и ряд других стандартов и положений, является *Государственная фармакопея*. В Фармакопею включены лишь те лекарственные средства, которые выпускаются отечественной промышленностью и широко используются в медицинской практике. Она имеет законодательный характер и может служить главным аргументом при рассмотрении спорных случаев в профессиональном, административном или судебном порядке. Периодически Фармакопея переиздается, к сожалению, с большим отставанием от развития науки и реальной жизни.

В России первая Общегражданская фармакопея появилась на латинском языке в 1778 г. Первая Государственная фармакопея на русском языке издана в 1866 г. В каждое новое издание вносят поправки: исключают устаревшие средства, вводят новые, уточняют методы качественного и количественного анализа препаратов и т. д. В настоящее время остается действующей Государственная фармакопея СССР 1968 г., порядковое 10-е издание (сокращенно ГФ X; 1968). На лекарственные вещества (средства), которые вводятся в широкую практику после выхода последнего издания ГФ и освоены промышленностью, составляются фармакопейные статьи (ФС). Они также носятзаконодательныйхарактер.

В период бурного развития фармакологии во второй половине XX в., когда новейшие высокоэффективные лекарственные средства, принципиально новые группы препаратов одновременно появляются в разных странах и выпускаются разными фирмами, число лекарств в мире резко возросло и достигает нескольких десятков тысяч наименований. Даже при самом строгом отборе рационального списка лекарств ни одна страна не может позволить себе роскошь выпускать все необходимое на своих предприятиях и закупать лицензии на производство у фирм – держателей патента. Поэтому таким распространенным в мире стал импорт новейших лекарств, не выпускаемых собственной промышленностью. На аптечных прилавках нашей страны сейчас присутствуют до 60 % импортных средств от их общего числа. Отбор и разрешение на использование импортных препаратов после их предварительной оценки дает Фармакологический комитет при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ.

Произвольная торговля импортными средствами без такого разрешения, как и их применение, выписывание, недопустимы и противозаконны.

Перечни лекарственных средств, разрешенных к применению в РФ, содержат официальные регламентирующие издания Минздравсоцразвития РФ и Министерства медицинской промышленности РФ: «Государственный реестр лекарственных средств» и «Регистр лекарственных средств России» (энциклопедия лекарств). Они переиздаются достаточно оперативно.

Официальный регламентирующий характер имеют также *приказы Минздравсоцразвития РФ*, касающиеся лекарственного обеспечения населения, правил выписывания, хранения и отпуска лекарств, ведения документации, правил обращения с наркотическими и психотропными средствами. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2007 г. № 376-р утвержден «Перечень жизненно необходимых и важенйших лекарственных средств» (базовый формуляр), Приказы Минздравсоцразвития РФ 2006 г. и 2008 г. «Об утверждении „Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи“».

Периодически издаются также очень полезные в практической работе врача и фельдшера *методические указания* (рекомендации) по лечению широко распространенных заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и т. п.). Они включают описание современных лекарственных средств, правила выбора и комбинирования, оптимальные дозы и способы введения, режим фармакотерапии в зависимости от динамики, стадии, фазы болезни. Такие указания весьма полезны и при изучении клинической фармакологии. Чтобы обеспечить практикующего медика нужными сведениями, издается много *рецептурных справочников* более или менее широкого содержания, в том числе профильных (для кардиологов, невропатологов, инфекционистов и т. п.). Наибольшее значение и интерес приобрели универсальные справочники. Из них целесообразно назвать основные:

– *«Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)»* – содержит практические рекомендации по фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний и ряд официальных документов МЗ РФ.

– *«Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России»* – весьма объемное издание, согласовано с Государственным регистром лекарственных средств. В нем можно найти необходимый минимум информации о незнакомом или забытом препарате по его названию. Переиздается ежегодно.

– Справочник *«Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей»* М. Д. Машковского (выдержал 15 изданий) – один из лучших в мире справочников, настольная книга большинства врачей. Содержит краткую фармакологическую характеристику групп препаратов и основные сведения о каждом из них, рецепты.

– *«Справочник по лекарственным средствам с рецептурой для фельдшеров и медицинских сестер»* Э. Г. Громовой (2005, 2007) – пожалуй, единственное издание с таким целевым назначением, содержит краткую характеристику групп препаратов, основные сведения о них и рецепты. Этот справочник целесообразно рекомендовать как весьма удачное практическое дополнение к настоящему учебнику.

Лекарственные средства, как правило, имеют несколько названий (синонимов). Из них первое (зарегистрированное первым) является основным (родовым, генерическим). Оно может быть образовано, например, от химического названия вещества (парацетамол – от **пар**а**ацетам**инофен**ол**). При производстве уже известного лекарственного средства фармацевтическая фирма может давать ему фирменное (торговое, коммерческое) название, которое оформляет в виде патента. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) составлен перечень зарегистрированных международных непатентованных наименований лекарственных веществ (МНН; INN – International Nonproprietary Names). Эти названия приводятся на упаковках рядом с фирменными наименованиями и помогают «опознать» лекарства-аналоги, они же указаны в информационных материалах и справочниках о лекарственных средствах в дополнение к торговым синонимам.

В учебнике приоритет в названиях лекарств отдается наименованиям отечественных фирм или международным (МНН), приведены также наиболее известные (зарегистрированные в России) фирменные названия-синонимы некоторых препаратов.

Правила хранения лекарственных средств

Все лекарственные вещества (средства), находящиеся в аптеке, разделяются на ядовитые, сильнодействующие и прочие. Отдельные ядовитые вещества (по-латыни именуются «Venena») относятся к списку препаратов группы «А». Некоторые сильнодействующие (называются «Heroica») относятся к группе «Б». Перечень лекарственных средств, относящихся к сильнодействующим и к ядовитым, а также отдельный список лекарств, обладающих наркотическим и психотропным действием, определяются приказами МЗ РФ и постановлениями Правительства РФ. Составлены они в соответствии с федеральным законом «О наркотических и психотропных средствах» и данными Постоянного комитета по контролю наркотиков.

Все ядовитые средства списка «А» должны храниться в сейфах с обозначением на них «А» и «Venena». Надписи на штанглазах (склянках) должны быть белого цвета на черном фоне. На внутренней стороне дверцы сейфа прикрепляется список содержащихся в нем ядовитых препаратов с указанием высших разовых и суточных доз. Сильнодействующие средства списка «Б» хранятся в отдельных, запирающихся на замок шкафах с надписью «Б» и «Heroica». На штанглазах должны быть надписи красного цвета на белом фоне. На дверцу шкафа также крепится список содержащихся в нем препаратов с указанием высших разовых и суточных доз. Это еще одно напоминание фармацевту, который подходит к сейфу или шкафу, о необходимости проверить, не превышена ли в рецепте высшая доза.

В отделениях и кабинетах лечебных учреждений допускается хранение ядовитых и сильнодействующих средств по тем же правилам только в составе готовых лекарств, причем запас не должен превышать дневной потребности в них. Число и количество таких лекарств должны точно соответствовать врачебным назначениям конкретным больным. Лекарства размещаются на разных полках в зависимости от способа применения (внутреннее, наружное, для парентерального введения). Ключи от шкафов хранятся у лиц, ответственных (отдается приказом) за хранение ядовитых и сильнодействующих препаратов (заведующий отделением, кабинетом или старшая медицинская сестра). На ночь ключи сдаются дежурному врачу. Особой ответственности и надежности требует хранение лекарственных средств, отнесенных к списку наркотических, психотропных и их прекурсоров (предшественников).

Прочие малоядовитые вещества («Varia») хранятся в обычных шкафах под замком с учетом общих правил для лекарственных препаратов и химических реактивов (реактивы для анализа и других технических нужд хранятся отдельно). При хранении лекарств учитывается не только их ядовитость, но и физико-химические свойства. Ряд препаратов требует защиты от воздействия света, другие подлежат хранению без доступа воздуха.

Огнеопасные препараты (эфир, хлорэтил и др.) должны держаться отдельно от прочих лекарств в специально оборудованных помещениях, исключающих нагревание. Отдельно под замком хранят и этиловый спирт.

РЕЦЕПТ

Общие правила выписывания рецептов

Рецепт – это письменное обращение врача, фельдшера, акушерки, зубного врача в аптеку об отпуске готового (выпускаемого фармпредприятиями Минмедпрома или закупаемого в порядке импорта) или изготовлении в самой аптеке лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозировке и отпуске его с указанием способа применения.

К написанию рецепта нужно относиться с большой ответственностью: если будет допущена ошибка в рецепте, то могут быть серьезные последствия, вплоть до гибели больного. Рецепт является официальным документом и определенный срок хранится в аптеке для отчета о расходовании лекарственных средств и на случай возникновения повода для административного или судебного расследования. Рецепты на лекарства, выпускаемые фармацевтической промышленностью в готовом к употреблению виде или сделанные в аптеке по стандартным записям и не изменяемые произвольно врачом, называются *официнальными прописями* (от *лат.* officina – аптека). Те прописи, которые составляет врач с целью индивидуализирования лечения и которые по составу, дозам и лекарственным формам не имеются в готовом виде, называются *магистральными прописями* (от *лат.* magister – мастер, авторитет). Эта терминология будет постоянно использоваться в дальнейшем.

Правила выписывания рецептов сейчас регламентируются Приказом Минздрава РФ № 328 от 23.08.1999 (он же отменяет все ранее действовавшие приказы). Основные требования этого Приказа содержательно можно свести к следующему.

1. Рецепты должны выписываться в рамках компетентности врача (фельдшера) с учетом возраста больного, характера действия входящих ингредиентов, порядка оплаты и только при наличии соответствующих показаний. Запрещается выписывать рецепты при отсутствии таких показаний (например, для других лиц со слов обратившегося к врачу), а также на лекарственные средства, не разрешенные к применению Минздравом РФ, т. е. не вошедшие в Государственный реестр. При выписывании рецепта в бланке обязательно должны быть заполнены все предусмотренные в нем графы.

2. Рецепты выписываются четко и разборчиво чернилами или шариковой ручкой на рецептурных бланках установленного образца, изготовленных типографским способом. На одном рецептурном бланке разрешается выписывать только одно наименование лекарственного средства, подлежащего специальному учету (список наркотических, психотропных лекарств и некоторых других), отпускаемого на льготных условиях или бесплатно. Из лекарств, не вошедших в указанные списки, на одном бланке разрешается выписывать не более 2 рецептов, содержащих препараты групп «А» и «Б», и не более 3 – на все прочие.

3. Состав лекарства, обозначение лекарственной формы и обращение к фармацевту об изготовлении и выдаче лекарства пишутся на латинском языке. Разрешаются только принятые сокращения, не допускающие двойного толкования. Способ применения лекарства с указанием принимаемой дозы, частоты, времени приема (за сколько минут до еды или после нее, на ночь и т. п.), его длительности – эта часть рецепта (сигнатура) пишется на русском или национальном языке. Нельзя ограничиваться общими указаниями типа «внутреннее», «известно» и т. п. Опыт показывает, что больные очень быстро забывают то, что врач (фельдшер) объяснил им на словах.

4. При необходимости экстренного отпуска лекарства больному в верхней части рецептурного бланка проставляются обозначения «Cito» (срочно) или «Statum» (немедленно).

5. На бланке типографским способом или с помощью штампа указывается код лечебно-профилактического учреждения. При выписывании рецептов частнопрактикующими врачами (фельдшерами, зубными врачами) в левом верхнем углу бланка типографским способом или штампом должен быть указан их адрес, номер лицензии, дата выдачи, срок действия и наименование выдавшей ее организации. Каждый рецепт удостоверяется подписью врача (фельдшера, зубного врача, акушерки) и его личной печатью. Частнопрактикующим врачам и фельдшерам, зубным врачам запрещается выписывать рецепты на наркотические и психотропные препараты.

6. Хроническим больным, которые нуждаются в длительном непрерывном приеме лекарств по индивидуально установленным схемам, разрешается выдавать рецепты со сроком действия до года. На бланке рецепта делается пометка: «Хроническому больному»; указывается срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарства из аптеки (еженедельно, ежемесячно и пр.). После отпуска препарата хроническому больному возвращают рецепт с пометкой на обороте, сколько раз и когда выдано лекарство. Когда действие рецепта (по суммарно отпущенной дозе, срокам) исчерпано, он остается в аптеке. В исключительных случаях (отъезд за город, невозможность регулярно посещать аптеку и т. п.) хроническому больному разрешается отпускать по рецепту постоянно принимаемые препараты сразу на два месяца вперед. Некоторые лекарства (снотворные средства, клофелин, эфедрин и псевдоэфедрин в чистом виде и в смесях) разрешается назначать хроническим больным на курс до месяца, затем рецепт возобновляется врачом. Особо оговариваются в Приказе № 328 нормы и правила отпуска наркотических обезболивающих и снотворных средств неизлечимым больным онкологическими заболеваниями.

7. Фельдшера и акушерки могут выписывать за своей подписью с указанием медицинского звания лекарства, необходимые для оказания экстренной помощи. Фельдшера, заведующие фельдшерскими или акушерскими пунктами, расположенными на значительном расстоянии от лечебно-профилактических учреждений с врачебным приемом, а также фельдшера, исполняющие обязанности врача (отдается приказ местного органа здравоохранения), имеют право выписывать все необходимые лекарства, в том числе для получения на льготных условиях и бесплатно, а также дорогостоящие препараты (по согласованию с больным) в пределах не более четырех МРОТ за курс лечения.

8. При возникновении у фармацевта неясностей по поводу названия лекарства, его формы, дозировки, совместимости компонентов он обязан связаться с врачом и уточнить сведения, после чего лекарство отпускается больному.

9. Все неправильно выписанные рецепты остаются в аптеке, погашаются штампом «Рецепт недействителен», регистрируются в специальном журнале. Информация передается руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения для принятия необходимых мер воздействия на работника, нарушающего правила выписывания рецептов.

10. Врач, зубной врач, фельдшер (в том числе частнопрактикующие), акушерка несут дисциплинарную, административную и иные виды ответственности, предусмотренные законодательством РФ, за выписанные ими рецепты, правильность назначения и дозирования препаратов.

Рецептурные сокращения

При выписывании рецептов в них допускаются сокращения (табл. 1). Они касаются как лекарственных веществ, так и лекарственных форм, а также действия фармацевта (возьми, смешай, дай таких доз, обозначь и др.). Сокращения должны быть общепринятыми, одно-

значно понятными и не вызывать у фармацевта сомнений. Иначе больной в лучшем случае не получит вовремя нужное ему лекарство.

Таблица 1

Важнейшие рецептурные сокращения

Сокращение	Полное написание	Перевод
$\overline{aa}$	ana	По, поровну
Ac. Acid.	acidum	Кислота
amp.	ampulla	Ампула
Aq. destil.	Aqua destillata	Дистиллированная вода
but.	butirum	Масло (твердое)
comp. cps.	compositus (-a, -um)	Сложный
Caps., in caps.	capsula, in capsulis	Капсула, в капсулах
cort.	cortex	Кора
D.	Da (Detur, Dentur)	Выдай (Пусть будет выдано. Пусть будут выданы)
D. S.	Da. Signa (Detur. Signetur) Da (Dentur) tales	Выдай. Обозначь (Пусть будет выдано. Пусть будет обозначено)
D. t. d.	doses	Выдай (Пусть будут выданы) такие дозы
	Decoctum	Отвар
Dec.	dilutus	Разведенный
dil.	divide in partes aequales	Раздели на равные части
div. in p. aeq.		

Сокращение	Полное написание	Перевод
Emuls.	Emulsum	Эмульсия
Extr.	Extractum	Экстракт, вытяжка
f.	fiat (fiant)	Пусть образуется (образуются)
fl.	flos	Цветок
fluid.	fluidum	Жидкий
fol.	folium	Лист, листья
gtts.	gutta, guttas	Капля, капель (вин. п., мн. ч.)
hb.	herba	Трава
Inf.	Infusum	Настой
Lin.	Linimentum	Жидкая мазь
Liq.	Liquor	Жидкость
M.	Misce (Misceatur)	Смешай (Пусть будет смешано)
M. D. S.	Misce. Da. Signa	Смешай. Выдай. Обозначь
M. f.	Misce ut fiat	Смешай, чтобы образовалась
Mucil.	Mucilago	Слизь
N.	numero	Число
Ol.	Oleum	Масло (жидкое)
Pulv.	Pulvis	Порошок
q. s.	quantum satis	Сколько потребуется (сколько нужно)
rad.	radix	Корень
Rp.	Recipe	Возьми
Rep.	Repete (Repetatur)	Повтори (Пусть будет повторено)
rhiz.	rhizoma	Корневище
S.	Signa (Signetur)	Обозначь (Пусть будет обозначено)
sem.	semen	Семя
sicc.	siccus (-a, -um)	Сухой
simpl.	simplex	Простой
Sir.	Sirupus	Сироп
Sol.	Solutio	Раствор
Sp.	Species	Сбор
Steril.	Sterilisetur!	Простерилизуй! (Пусть будет простерилизовано!)
Supp.	Suppositurium	Свеча (суппозиторий)
Tab.	Tabuletta (-ae)	Таблетка (таблетки)
T-ra, Tinct.	Tinctura	Настойка
Ung.	Unguentum	Мазь
Past.	Pasta	Паста

Вес и мера. В аптечной практике за единицу веса (массы) принимается грамм (г), за единицу объема – миллилитр (мл).

Названия других величин определяются из названия основных единиц и соответствующих приставок: деци- десятая часть, санти- сотаячасть, милли- тысячнаячасть.

1 грамм в рецепте обозначается 1,0

1 дециграмм – 0,1

1 сантиграмм – 0,01
1 миллиграмм – 0,001
1 микрограмм – 0,000001

В рецептах единицы веса обычно не указывают, все они выражаются в граммах и долях грамма. Так же и в учебнике: если единицы массы (г, мг, мкг) не оговорены специально, имеются в виду граммы (так принято), при этом количество обозначается так: 1,0; 10,0 и т. д. Если запятой и нуля после нее нет, надо указывать сокращенную весовую единицу (г, мг, мкг). В деци- и сантиграммах лекарственные вещества дозируют, как доли грамма (0,1; …; 0,01 и т. д.).

При выписывании твердых лекарственных веществ (средств) их дозируют в граммах; жидких – в миллилитрах, каплях или также в граммах. Отвешивание сыпучих веществ производится либо на простых (аптекарских) ручных весах с предельной нагрузкой в 1,0; 5,0; 10,0; 20,0; 50,0 и 100,0, либо (сейчас чаще) на специальных тарирных (рецептурных) весах, в том числе с электронным указателем массы.

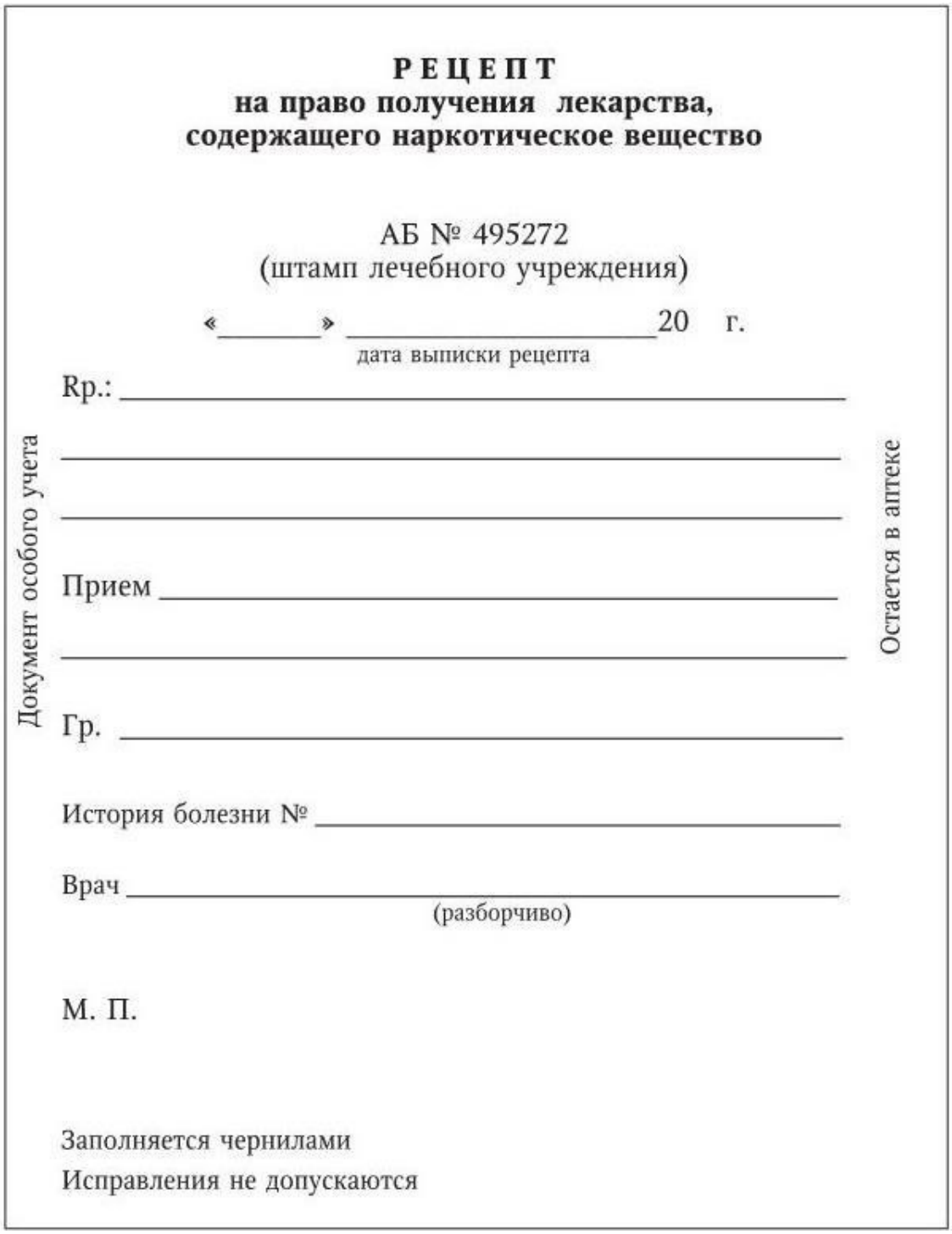
Для взвешивания ядовитых веществ и веществ с резким запахом должны быть отдельные весы. Все измерительные приборы аптеки, включая простейшие – ручные весочки с разновесом, должны периодически проходить метрологический контроль. Без очередного сертификата пользоваться ими нельзя.

Вода и водные растворы лекарственных средств (за исключением густых жидкостей) измеряются объемным способом с помощью мерной посуды (градуированные в мл мензурки, цилиндры, колбы, пипетки, бюреточные системы и др.).

Небольшие объемы жидкости отмериваются каплями с помощью стандартного каплемера. Некоторые растворители лекарственных веществ (жидкие масла, спирт) измеряются весовым способом.

Рецептурные бланки и особенности их использования

Для выписывания *рецептов на наркотические средства* предусмотрены специальные бланки с водяными знаками и серийным номером.



РЕЦЕПТ
на право получения лекарства,
содержащего наркотическое вещество

АБ № 495272
(штамп лечебного учреждения)

«_____» _____ 20 г.
дата выписки рецепта

Rp.: _____

_____

_____

Прием _____

_____

Гр. _____

История болезни № _____

Врач _____
(разборчиво)

М. П.

Заполняется чернилами
Исправления не допускаются

Документ особого учета

Остается в аптеке

Они заполняются лично врачом и заверяются его подписью и собственной печатью. На одном бланке можно выписывать только одно лекарственное средство, содержащее наркотическое вещество в чистом виде или в смесях с другими веществами; на таких же бланках выписывают некоторые психотропные средства. Перечень тех и других содержится в особых списках, как ипредельныеколичества, которыеможноотпуститьбольному.

Каждый рецепт заверяется также главным врачом лечебно-профилактического учреждения или его заместителем, или заведующим отделением, которые несут ответственность за назначение наркотических и психотропных средств; рецепт заверяется круглой печатью лечебно-профилактического учреждения.

Исправления в рецепте не допускаются. На каждый рецепт, выписанный на бланке для наркотических веществ, заполняется дубликат на бланке формы № 148-1/у-88 (см. далее).

Выписанный рецепт остается действительным только в течение 5 дней. Использованные рецепты погашаются и хранятся в аптеке в сейфе в течение 5 лет.

Для выписывания *рецептов на психотропные средства списка III*, *ядовитые и сильнодействующие препараты* (отдельные списки), *гормональные анаболики, лекарства, отпускаемые на льготных условиях,* предусмотрен рецептурный бланк формы № 148-1/у-88.[2]

Такие рецепты дополнительно к подписи и личной печати врача заверяются печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов». Если лекарство отпускается на льготных условиях, рецепт оформляетсявдвух экземплярах.

Рецепты, выписываемые врачом или фельдшером, в том числе частнопрактикующими, оформляются в соответствии с общими правилами, изложенными выше.

На одном бланке может быть выписано не более одного лекарства, содержащего препараты указанных групп.

Назначение иммунодепрессантов, противоопухолевых средств, иммуностимуляторов, противотуберкулезных, противодиабетических препаратов, лекарственных веществ, влияющих на эндокринную систему (кроме кортикостероидов и инсулина по неотложным показаниям) осуществляется только врачом-специалистом соответствующего профиля (гематологом, онкологом, фтизиатром, эндокринологом).

Форма бланка № 148-1/у-88

[2] Для выписывания лекарств, включенных в утвержденный«Перечень…» и отпускаемых бесплатно гражданам, имеющим право на получение государственной социальной помощи, используется специальный бланк формы № 148-1/у-04(л) (утвержден в 2007 г.).

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Наименование (штамп)
учреждения

Код формы по ОтКУД 3108805
Медицинская документация
форма № 148-1/у-88
Утверждена
Минздравом России 1997 г.

РЕЦЕПТ серия _____ № _____

«___» _____ 20 ___ г.
дата выписки рецепта

За полную стоимость 1 | Бесплатно 2 | Оплата: 50% 3

Ф. И. О. больного _____
(*полностью*)

ИОВ Дети Прочие

Возраст _____

Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного ____

Ф. И. О. врача _____
(*полностью*)

Руб. ♦ | Коп. ♦ | Rp.:

Подпись и личная печать врача

М. П.

Рецепт действителен в течение 10 дней, 1 месяца, 2 месяцев (ненужное зачеркнуть)

Стоматологи и зубные врачи имеют право прописывать за своей подписью лекарственные вещества специального перечня и только для применения в стоматологическом кабинете без права выдачи пациентам на руки.

Этиловый спирт отпускается амбулаторным больным по рецептам врачей в количестве до 150,0 с надписью: «Для наложения компрессов» и указанием степени разведения, а также в смеси с другими ингредиентами при индивидуальном изготовлении лекарств – не более 50,0 и до 100,0 хроническим больным с надписью на рецепте: «По специальному назначению». Рецепты скрепляются подписью, личной печатью врача и печатью лечебно-профилактического учреждения.

Рецепты на психотропные средства (списка III), ядовитые и сильнодействующие препараты, этиловый спирт и содержащие его лекарства действительны в течение 10 дней, а использованные и погашенные рецепты хранятся в аптеке до 1 года (отпускаемые на льготных условиях – 3 года).

Наконец, существует еще одна форма рецептурного бланка (форма № 107/у) для выписывания лекарств групп «Varia» («простых препаратов»), а также препаратов групп ядовитых и сильнодействующих, не входящих в специальные ограничивающие списки.

Они также должны иметь штамп лечебного учреждения; рецепты заверяются подписью и личной печатью врача (фельдшера).

Это наиболее распространенная форма рецептурных бланков, особенно в практике фельдшеров, фельдшеров-акушерок, в том числе практикующих в частном порядке. На таком бланке можно выписывать до трех лекарств одновременно амбулаторному больному с острыми и хроническими заболеваниями.

При выписывании рецептов принято (как и в отдельном рецепте) на первое место ставить наиболее ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества, затем все остальные. Рекомендуется также пользоваться приведенными выше стандартными сокращениями. Это по крайней мере избавляет от риска ошибок при полном написании на латыни терминов разного рода, падежа и числа.

Форма бланка № 107/у

Министерство здравоохранения Российской Федерации Наименование (штамп) учреждения	Код учреждения по ОКУД Код учреждения по ОКПО Мед. документация. Форма № 107/у Утверждена Минздравом России 1997 г.

РЕЦЕПТ
(взрослый, детский — ненужное зачеркнуть)

«____»_____ 20 г.
дата выписки рецепта

Ф. И. О. больного _____

Возраст _____

Ф. И. О. врача _____

Руб.	Коп.	Rp.:
Руб.	Коп.	Rp.:
Руб.	Коп.	Rp.:

Подпись и личная печать врача М. П.

Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев, 1 года
(ненужное зачеркнуть)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В недалеком прошлом большинство лекарственных форм заказывалось и изготовлялось в аптеках (капсулы, пилюли, свечи, эмульсии, растворы и др.). В результате развития фармацевтической промышленности ее возможности изготовления качественных и разнообразных лекарственных форм, ассортимент выпускаемых в них лекарственных веществ резко расширились.

Это в значительной мере разгрузило аптеки от рутинной работы, улучшилась упаковка лекарств, позволяющая лучше защитить препарат от воздействия влаги и воздуха, микробного загрязнения и т. п. Подавляющее число лекарств, особенно новых, сегодня изготовляются заводским путем, и аптеки лишь отпускают их по рецептам, а те из них, что разрешены к безрецептурной продаже, – непосредственно потребителю. Значительно возросло и количество новых лекарственных форм, облегчающих способы применения и режим фармакотерапии (аэрозоли в баллончиках-спрей, спансулы, многослойные таблетки, таблетки и капсулы с кислотостойким покрытием, пленки и др.).

Во всем этом есть бесспорные положительные стороны, но есть и негативные (любой прогресс несет в себе не только плюсы). Негатив состоит в том, что врач (фельдшер) вынужденно подстраивается к тем стандартным дозировкам, в которых завод выпускает лекарство, к рекомендованным в инструкциях режимам лечения. Такие дозы приемлемы для многих «усредненных» больных, но далеко не для всех. Невольно страдает и основной принцип индивидуализации лечения в соответствии со стадией, фазой, динамикой и проявлениями болезни, сочетаниями основного страдания с сопутствующими заболеваниями и т. п.

Нередко фирмы (к сожалению, далеко не всегда) пытаются выйти из положения, предлагая лекарство в меньшей (mite) и большей (forte) дозах, делают на таблетках риски для разламывания на две или четыре относительно равные части.

Таким образом, несмотря на все нововведения, аптеки сохраняют у думающих врачей и фельдшеров возможность индивидуализировать лечение, но в пределах того ассортимента лекарственных веществ, который имеется в виде порошка, а не только готовых заводских лекарственных форм.

Твердые лекарственные формы

К твердым лекарственным формам относят порошки, таблетки, драже, гранулы, капсулы, спансулы, пилюли.

Порошки

(им. п., ед. ч. – Pulvis; род. п., ед. ч. – Pulveris; им. п., мн. ч. – Pulveres)

Согласно ГФ X, порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести. Вместе с тем это основная форма, которую аптека из доступного ей лекарственного вещества или нескольких веществ может изготовлять в индивидуальных дозах и самых разнообразных комбинациях. Порошки могут готовиться из минеральных, органических веществ и растительного сырья. Не следует выписывать в порошках сильно гигроскопические вещества (кальция хлорид, натрия бромид, калия ацетат и др.), а также разжижающиеся при смешивании.

По степени измельченности различают мельчайшие (pulveres subtilissimi – это указывают в рецепте), мелкие и крупные порошки. Порошки готовят и отпускают неразделенными – общей массой или разделенными на отдельные дозы. Порошки, состоящие из одного лекарственного вещества, именуют простыми, из нескольких компонентов – сложными. При выписывании порошков слово «порошок» в начале рецепта традиционно не пишут, за исключением порошков из растительного сырья.

Порошки неразделенные предназначены в основном для наружного применения в качестве противомикробных и адсорбирующих присыпок при поверхностных гнойных поражениях кожи, мокнущих процессах.

Выписываются общим весом от 5,0 до 100,0, дозируются согласно сигнатуре самим больным. Применяются в практике довольно редко.

Примеры рецептов:

Rp.: Norsulfasoli subtilissimi 50,0

D. S. Присыпать рану 2 раза в день (утром и вечером) после промывания раствором марганцовки и обсыхания.

На 20 присыпок равными долями.

В случаях, если количество лекарственного вещества (или нескольких лекарственных веществ) составляет менее 100 % от общей массы присыпки, в качестве нейтральных наполнителей могут использоваться тальк (Talcum), крахмал (Amylum), белая глина (Bolus alba), ликоподий (Licopodium). Например, 50,0 порошка, содержащего 10 % анестезина и 40 % цинка оксида, выписывается так:

Rp.: Anaesthesini 5,0
Zinci oxydi 20,0
Talci 25,0
M. f. pulv.
D. S. Присыпать мокнущие участки кожи после их просушивания ватой 2 – 3 раза в день, обязательно на ночь.
На 10 присыпок.

Порошки разделенные предназначены для внутреннего применения, каждый порошок на один прием. Могут быть простыми и сложными. Вес одного порошка не должен быть меньше 0,1 (оптимальный вес – 0,2 – 0,3). В них могут выписываться и сильнодействующие и ядовитые медикаменты. Если вес одного или нескольких лекарственных веществ менее 0,1, то для формирования порошка приемлемого веса добавляют индифферентный наполнитель – сахар, глюкозу и др. При выписывании разделенных порошков указывают их компоненты и нужное число порошков.

Примеры рецептов:
Rp.: Ferri lactatis 1,0
D. t. d. N. 20
S. По 1 порошку 3 раза в день после еды.
Rp.: Pulv. rad. Rhei 0,5
D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку на ночь. Запить $^1/_2$ стакана теплой воды.
Rp.: Paracetamoli
Ac. acetylsalicylici aa 0,25
Coffeini natrii-bensoatis 0,1
M. f. pulv.
D. t. d. N. 10

S. По 1 порошку при головной боли.
Запить молоком.
Rp.: Ac. folici 0,001
Sacchari 0,2
M. f. pulv.
D. t. d. N. 30
S. По 1 порошку 2 раза в день после еды.

Гранулы

(им. п., ед. ч. – Granulum; им. п., мн. ч. – Granula; род. п., мн. ч. – Granulorum)

Порошкообразная крупнозернистая лекарственная форма заводского изготовления. Состоит из однородных частиц (крупинок) размером от 0,2 до 3 мм. Состав обычно сложный. В качестве вспомогательных веществ используют сахар, глюкозу, крахмал, тальк, лимонную или виннокаменную (тартрат) кислоты, натрия гидрокарбонат и др. Отпускается (выписывается) общим количеством в заводской упаковке.

Дозирование в соответствии с сигнатурой осуществляет сам больной чайными или прилагаемыми мерными ложками, растворяя перед приемом в $^1/_2$– 1 стакане воды или запивая водой. Поскольку точность дозирования весьма относительна, в гранулах не выпускают ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества. Некоторые гранулы образуют в воде газированные растворы, приятные для приема. Количество лекарств, выпускаемых в форме гранул, прогрессивно растет. Большинство гранулированных препаратов сложного состава имеют собственные названия (коммерческие); в рецептах они так и обозначаются без перечисления входящих в гранулы лекарственных веществ и дозировок.

Пример рецепта:
Rp.: Granulorum Orasi 100,0
D. S. По 1 чайной ложке гранул 3 раза в день во время или после еды.

Таблетки

(им. п., ед. ч. – Tabuletta; вин. п., ед. ч. – Tabulettam; тв. п., ед. ч. – in tabulettis; им. п., мн. ч. – Tabulettae; вин. п., мн. ч. – Tabulettas)

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием медикаментов при помощи специальных таблетирующих машин только на фармзаводах. Аптека лишь отпускает их, как правило, в заводской упаковке с вложенной инструкцией к применению. Они имеют вид пластинок круглой, двояковыпуклой или овальной формы. Таблетки являются очень удобной лекарственной формой: они долго сохраняются, маскируют неприятный вкус и запах лекарственного вещества, портативны. Для изготовления таблеток кроме действующего вещества (веществ) на основе конкретной технологии (она может меняться в зависимости от свойств этих веществ) в таблеточную массу включают склеивающие, индифферентные и разрыхляющие компоненты. Поэтому вес таблетки все-

гда выше веса лекарственного вещества. Состав вспомогательных компонентов в таблетках врачу (фельдшеру) не известен и в рецепте не указывается, дозировки действующих веществ строго фиксированы и произвольно меняться не могут. Нанесенные на некоторые таблетки риски помогают более точно разломать их на две или четыре доли. С помощью пищевых красителей таблетки (чаще драже) иногда подкрашивают в неяркие цвета (розовый, зеленый, голубой, желтый, серый).

Для лучшей сохранности и предохранения от воздействия воздуха и влаги таблетки могут покрываться оболочкой из декстрана, сахара, какао, крахмала и т. п. (драже). Эти оболочки с помощью специальной технологии наслаиваются на подготовленные таблетки. Если необходимо, чтобы лекарственное вещество не подвергалось воздействию соляной кислоты желудочного сока или освобождалось только в кишечнике, таблетки покрывают специальной кислотоустойчивой оболочкой.

В последние годы разработаны многослойные таблетки (1 – 3 слоя), которые распадаются последовательно в течение 12 – 48 часов, обеспечивая относительно равномерное поступление препарата в кровь на протяжении всего срока («фильмтаблетки»). Больной принимает суточную дозу в один-два приема (обычно утром или утром и вечером) и застрахован от случайных пропусков приема. Такие таблетки особенно удобны для лечения хронических заболеваний и позволяют сгладить колебания концентрации препарата в крови. Ассортимент подобных лекарств пока невелик.

Таблетки, простые и покрытые оболочкой, сегодня – основная лекарственная форма для внутреннего (перорального, энтерального) приема лекарственных средств. Для дополнительной защиты и продления срока годности их часто помещают в конвалюты из фольги и пластика или в пластированную бумагу по 6 – 10 штук.

Большинство таблеток, содержащих в своем составе несколько лекарственных веществ, имеют коммерческое (запатентованное фирмой) название. Это название в рецепте часто заключается в кавычки и не склоняется.

Примеры рецептов:
Rp.: Tab. Anaprilini 0,01 N. 20
D. S. По 1 таблетке 3 раза в день.
Rp.: Tab. «Papazolum» N. 20
D. S. По 1 таблетке 2 раза в день.

Драже

(фр., им. п. и вин. п., ед. ч. – Dragee; им. п. и вин. п., мн. ч. – Dragees)

Драже – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарную крупку (гранулы). Драже изготовляются только на заводах в специальных машинах. В качестве вспомогательных веществ используют сахар, какао, крахмал, пищевые лаки и красители. Лекарственные вещества хорошо защищены от внешних воздействий, поэтому в форме драже предпочитают выпускать витамины, ферментные препараты. ГФ X предусматривает тест на распадаемость и количественный контроль содержания действующих веществ. Масса драже не должна превышать 1,0; для приема внутрь детьми требуются малые размеры драже.

Как и некоторые таблетки, многокомпонентные препараты (поливитамины, полиферментные и др.) в форме драже имеют коммерческое название (например, «Гексавит»). В

таких случаях пропись упрощается и в рецепте нет необходимости указывать все составляющие и их дозы. Название препарата не склоняют.

Примеры рецептов:
Rp.: Dragees Diprazini 0,025 N. 20
D. S. По 1 драже 2 раза в день после еды.
Rp.: Dragees Festal N. 50
D. S. По 2 драже 3 раза в день во время или сразу после еды.

Капсулы

(им. п., ед. ч. – Capsula; вин. п., ед. ч. – Capsulam; тв. п., ед. ч. – in capsulis; им. п., мн. ч. – Capsulae; вин. п., мн. ч. – Capsulas)

Капсулы – дозированная твердая лекарственная форма, представляющая собой лекарственное вещество, заключенное в оболочку-капсулу. В узком смысле фармацевты под капсулой понимают желатиновую или полимерную оболочку для порошкообразных, пастообразных веществ и жидких масел. Последние используют как самостоятельные лекарственные средства, но главным образом – как растворители для жирорастворимых веществ. Желатиновые капсулы (caps. gelatinosae) эластичны и могут по требованию врача заполняться нужным медикаментом в аптеке; полимерные капсулы меньшего размера, но твердые, и препараты в них выпускаются только заводом. Сейчас значительно преобладает заводское производство капсулированных препаратов. Если необходимо защитить капсулы (лекарственное вещество) от воздействия кислоты желудочного сока или добиться их растворения и всасывания лекарства только в кишечнике, их пропитывают парами формальдегида (возможно в аптеке), либо кислотоустойчивость и устойчивость к ферментам желудочного сока предусматривается заводской технологией. Капсулирование позволяет скрыть неприятный вкус или запах препарата, снять или резко уменьшить изъязвляющее действие лекарства на слизистую желудка. Желатиновые эластичные капсулы вмещают от 0,1 до 1,5 лекарственного вещества, твердые полимерные – 0,1 – 0,5.

Как и некоторые таблетки или драже, капсулы с многокомпонентным составом имеют коммерческое название, которым и пользуются при их выписывании.

Примеры рецептов:
Rp.: Caps. Nitroglycerini 0,0005 N. 40
D. S. По 1 капсуле под язык при приступах стенокардии (капсулу раздавить зубами).
Rp.: Caps. Essentiale N. 50
D. S. По 2 капсулы 3 раза в день через час после еды.
Rp.: Caps. Ol. Ricini 1,0 N. 15
D. S. 15 капсул принять в течение получаса.

Спансулы (Spansulae)

Относительно новая твердая дозированная лекарственная форма заводского изготовления. Рассматривается как весьма перспективная, как усовершенствованный вариант многослойных таблеток, позволяющих осуществить регулируемое высвобождение лекарственных веществ в разных отделах пищеварительного тракта и через необходимые интервалы

времени. По существу являются разновидностью капсул, которые заполняют не порошком или масляным раствором, а микросферами (микрокапсулами) или пластинками из особых полимеров или природных материалов. Они имеют разную скорость растворения при разном pH среды и во времени. Благодаря этому лекарство отдается и поступает в кровь равномерно в течение заданного времени (обычно 12 – 48 ч). Обеспечивается относительная стабильность концентрации препаратов в крови без пиков и провалов, а курсовые дозы препаратов и вместе с ними частоту и выраженность побочных эффектов можно уменьшить. Спансулы могут включать как одно вещество, так и несколько; содержащиеся в них микросферы часто окрашивают в разные цвета пищевыми красителями.

Несмотря на очевидные преимущества этой формы, в виде спансул пока выпускают лишь немногие лекарства.

Пилюли (Pilulae)

Устаревшая лекарственная форма, которую прописывают очень редко и еще реже соглашаются сделать. Изготавливают в аптеках на специальных и довольно примитивных пилюльных машинках (досках) путем раскатывания, затем разрезания пластичной пилюльной массы из смеси в нужных количествах порошка и густого экстракта из корня солодки или одуванчика. Состав массы – на усмотрение фармацевта (в рецепте – Massa pilularum); в нее вносят и лекарственное вещество, которое при формировании пилюль распределяется относительно равномерно. Количество массы на общее число пилюль подбирают так, чтобы получились шарики весом 0,1 – 0,5. Пилюли предназначались для длительного лечения больных с хронической патологией и выписывались в количествах, кратных 25 или 30 (по числу канавок на пилюльном ноже). Пожалуй, единственное достоинство пилюль – возможность назначить (по магистральной прописи) любую индивидуально требуемую дозу лекарственного вещества. В пилюлях чаще выписывались ядовитые медикаменты группы «А» (нитрат стрихнина, препараты мышьяка и пр.). Сейчас и сами пилюли, и эти средства или вообще не применяют, или применяют крайне редко.

Жидкие лекарственные формы

Их достаточно много, и они занимают важное место в работе аптек: растворы, микстуры, суспензии, эмульсии, слизи, настои и отвары, настойки, жидкие экстракты. Некоторые формы изготавливают не только в аптеке, но и заводским способом. Прежде всего это относится к стерильным препаратам для парентерального применения (в ампулах, флаконах, полиэтиленовых бутылях), а также к аэрозолям, настойкам и жидким экстрактам.

Растворы

(им. п., ед. ч. – Solutio; род. п., ед. ч. – Solutionis)

Растворы – жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения твердого вещества или жидкости в подходящем растворителе – дистиллированной воде (чаще всего), спиртоводном растворе разной крепости (40, 70, 90 %), в жидких растительных маслах, вазелиновом масле, глицерине. Растворы всегда должны быть истинными (молекулярными), не выпадать в осадок, не включать взвеси. По показаниям растворы применяют наружно, внутрь или парентерально.

Растворы для наружного применения. Предназначены для промывания ран, поражений кожи, лечебных клизм, спринцеваний, примочек, полосканий, закапывания (инстилляций) в ухо, конъюнктивальный мешок, в нос и т. п. Такие растворы чаще изготавливают в аптеках, но иногда и на фармпредприятиях.

Водные растворы выписывают без указания растворителя, начиная рецепт со слова «раствор», затем следует лекарственное вещество с указанием нужной концентрации и количества раствора. Концентрация раствора выражается в процентах, реже в отношениях, например 1: 1000.

Примеры рецептов:
Rp.: Sol. Collargoli 2 % – 200 m_1l
D. S. Для спринцеваний ($/_2$ стакана раствора
перед употреблением развести кипяченой водой вдвое).
Rp.: Sol. Furacilini 0,02 % – 500 ml
D. S. Для промывания раны.

При выписывании растворов, предназначенных для инстилляции (закапывания) в естественные отверстия и полости – полость носа, ушной проход, в конъюнктивальный мешок, – они именуются каплями. По требованию врача растворы могут делаться не только на воде, но и на спирту, маслах, глицерине. Если необходимые сведения об изготовлении данного лекарства имеются в аптеке, пропись может быть сокращенной; в случае использования нестандартных растворителей пропись должна быть развернутой. Указываются растворитель, концентрация раствора и его количество в мл: 10 – 30 мл, если раствор наносится с помощью капельницы (пипетки), и 30 – 100 мл, когда он применяется для смазываний, «прижиганий», растираний. Фармпромышленность выпускает стандартные растворы в виде готовых стерильных глазных капель в тюбик-капельницах или флаконах.

Примеры рецептов:
Rp.: Sol. Viridis nitentis spirituosae 2 % – 10 ml
D. S. Для смазывания кожи при пиодермии.
Rp.: Viridis nitentis 0,3
Spiritus aethylici 70 % – 10 ml
Aq. destill. ad 30 ml
M. D. S. Для смазывания краев век при блефарите.
Rp.: Sol. Sulfacyli-natrii 30 % – 10 ml
D. S. Глазные капли. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза за нижнее веко.
Rp.: Sol. Mentholi oleosae 1 % – 10 ml
D. S. По 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день.
Rp.: Sol. Tannini glycerinosae 2 % – 50 ml
D. S. Для смазывания десен.

Растворы для внутреннего применения. Чтобы выписать раствор для приема через рот (per os), необходимо знать разовую дозу лекарственного вещества, объем однократного приема и общее количество приемов. Расчет концентрации зависит от способа дозирования раствора. Обычно его назначают столовыми, десертными или чайными ложками, усредненный объем которых соответственно принимают за 15,8и5 мл.Реже раствор дозируют каплями (в 1 мл содержится 20 капель водного раствора) и перед приемом его разводят в $^1/_4$—$^1/_2$ стакана (или в мензурке) воды. В любом случае разовая доза должна содержаться в рекомендованном для приема объеме. Выписывают растворы сокращенным или (редко) развернутым способом.

Примеры рецептов:

Rp.: Sol. Natrii salicylatis 5 % – 200 ml
D. S. По 1 столовой ложке 4 раза в день после еды.
Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1 % – 10 ml
D. S. По 10 капель 2 раза в день в $^1/_2$ стакана воды до еды.

Растворы для ректального введения (клизмы). Лекарственный раствор вводят в прямую кишку (per rectum) для воздействия на ее слизистую оболочку при язвенном колите и в других случаях, либо в расчете на всасывание лекарственного вещества и резорбтивный эффект, если этот путь введения оказывается предпочтительным (рвота, бессознательное состояние, спазм жевательных мышц, часто – маленьким детям). Объемы лекарственных клизм для взрослых составляют 50 – 100 мл, для детей – 15 – 30 мл. Дозу, естественно, рассчитывают на весь объем клизмы. Прописывание растворов для клизм такое же, как и для перорального приема. Если препарат обладает раздражающим действием, в состав клизмы вводят обволакивающее средство (чаще крахмальную слизь – Mucilago Amyli), и тогда рецепт выписывают развернутым способом.

Растворы для парентерального введения (для инъекций). Обязательными требованиями к таким растворам являются: химическая чистота, физическая однородность (истинный характер раствора), отсутствие мути и осадка, прозрачность, стерильность и апирогенность (отсутствие лихорадочной реакции на введение). Растворителем для них служит вода, иногда нейтральное растительное (например, персиковое) масло. Масляные растворы вводят только подкожно (редко – внутримышечно). Технология приготовления растворов, требования и способы контроля приведены в ГФ X. Для растворов, вводимых под кожу или в мышцу в значительных объемах и в вену, необходима также изоосмотичность (изотоничность), так как инъекции гипертонических растворов или сильно гипотонических в ткани сопровождаются некрозом, а в вену – гемолизом (разрушением эритроцитов).

Для приготовления стерильных растворов в аптеке необходимо специальное оборудование и подготовленный персонал. Такие растворы (новокаина, глюкозы, солевые растворы и пр.) обычно готовятся лишь во внутрибольничных аптеках с необходимым оборудованием и опытом контроля.

Рецепты на отпуск стерильных растворов в городской (районной) аптеке предполагают, что инъекции будет делать медицинская сестра, обслуживающая больного на дому, фельдшер или фельдшер-акушерка, частнопрактикующий врач. В таких случаях пользуются стерильными растворами, готовыми к применению, которые производятся фармпромышленностью. Они в основном выпускаются в ампулированном виде, в последнее время также в пластиковых бутылях (используются в больницах).

Любая вскрытая емкость со стерильным раствором может использоваться только однократно. Растворы глюкозы и значительные объемы стерильных растворов в бутылях должны храниться в холодильнике. Заводами выпускаются также флаконы со стерильным порошком некоторых препаратов (например, пенициллинами, цефалоспоринами), которые разводятся асептически стерильным растворителем непосредственно перед введением. Растворителем по указанию инструкции может быть либо дистиллированная вода, либо изотонический раствор натрия хлорида, либо 0,25 % раствор новокаина в ампулах. Такие флаконы закрыты резиновыми пробками, которые при растворении лекарства и заборе его в шприц асептически прокалываются стерильной иглой, что допускает повторный забор раствора. Тем не менее нужно стремиться использовать раствор в один прием (например, инъекции нескольким больным отделения и т. п.). Врачи, фельдшеры и медицинские сестры специально обучаются применению таких препаратов.

Отдельные лекарственные вещества выпускаются также в виде готового к применению раствора в шприц-тюбиках с вмонтированной в эластичный корпус (для выдавливания рас-

твора) иглой под стерильным пластмассовым колпачком. Шприц-тюбики предназначены для применения в критической обстановке при оказании неотложной помощи прямо на месте происшествия при ранениях, ожогах, механических повреждениях и т. п.

При выписывании растворов в ампулах в рецепте указывается, что это – раствор, его концентрация и объем, а также что его нужно отпустить таким-то числом в ампулах. При выписывании стерильного порошка во флаконах указывают его количество в весовом выражении или в единицах действия (антибиотики, некоторые гормоны) и сколько нужно дать таких доз. Стерильные растворы, изготавливаемые в аптеке, делаются по рецептам, в которых указываются состав, концентрация, общее количество и требование стерилизовать (Sterilisetur!).

Стерилизация растворов в аптеках производится либо автоклавированием (60 мин при 110 °С и 1,5 атм., или 15 – 20 мин при 120 °С и 2 атм.), либо тиндализацией (повторное нагревание по 1 ч при 70 – 80 °С ежедневно) в течение 5 дней, в промежутках между нагреваниями раствор хранят в термостате при 25 – 37 °С, либо нагревают текучим паром при 100 °С в течение 30 – 60 мин. Конкретный способ определяется свойствами лекарственного вещества, установленными технологиями (ГФ X) и возможностями аптеки.

Некоторые из выпускаемых заводом стерильных растворов стандартного состава и концентрации имеют коммерческие названия. Под ними они и фигурируют в рецепте: состав, концентрации и само слово «раствор» при выписывании опускают, но объем и необходимое число ампул указывают обязательно. Если стерильный раствор выпускается во флаконах, обозначают только общее количество и (если имеются варианты) активность или концентрацию лекарственного вещества.

Примеры рецептов:

Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 4 % – 200 ml

Steril.!

D. S. Для капельного вливания в вену.

Rp.: Sol. Pyracetami 20 % – 5ml

D. t. d. N. 12 in amp.

S. По 10 мл в вену 2 раза в день.

Rp.: Reopolyglucin 400 ml

D. t. d. N. 6

S. Для капельного вливания в вену по 400 – 1000 мл.

Rp.: Baralgin 5 ml

D. t. d. N. 5 in amp.

S. По 5 мл внутримышечно (при необходимости повторить через 6 – 8 ч).

Rp.: Ampicillini-natrii 0,5

D. t. d. N. 20

S. Содержимое флакона растворить в 2 мл стерильной воды для инъекций. Вводить внутримышечно по 2 мл 4 раза в сутки.

Суспензии

(им. п., ед. ч. – Suspensio; род. п., ед. ч. – Suspensionis)

Суспензия – жидкая лекарственная форма, представляющая собой взвесь измельченного (тонкого, тончайшего) нерастворимого в воде или жидком масле порошка. В зависимо-

сти от степени раздробленности лекарственного вещества различают тонкие (размер частиц 0,1 – 1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии. Дисперсионной средой чаще всего является вода. Применяют внутрь или наружно. Перед употреблением тщательно взбалтывают, о чем должно быть указано в сигнатуре либо наклейке на бутыли. Поскольку суспензии не гарантируют точное количество лекарственного вещества в каждом приеме, в них не следует прописывать ядовитые и сильнодействующие препараты.

Отдельные суспензии выпускают в стерильном виде (готовая суспензия или порошок для ее приготовления). Предназначены они только для внутримышечного или внутриполостного введения. В рецептах на заводской препарат (обычно антибиотик), из которого готовится суспензия, указывают, какое количество стерильной воды, раствора натрия хлорида, новокаина добавляют во флакон перед инъекцией.

Пример рецепта:
Rp.: Susp. Hydrocortisoni acetatis 2,5 % – 5ml
D. S. По 1 мл в полость коленного сустава.
Перед употреблением взбалтывать.

Эмульсии

(им. п., ед. ч. – Emulsum; род п., ед. ч. – Emulsi)

Эмульсии – двухфазные дисперсные системы типа вода – масло, где количественно меньшая масса (масло) находится в стойком взвешенном состоянии с помощью эмульгатора (желатоза, камеди, в семенных эмульсиях – белки семян и др.). На капельках масла эмульгатор образует внешний слой, гидрофильная сторона которого обращена к водной среде и стойко удерживается в ней, а внутренняя гидрофобная «сцеплена» с маслом. Нагревание, замораживание, добавление спирта, других веществ в готовую эмульсию может ее разрушить. Внешне эмульсия выглядит как молоко (природная эмульсия). Готовят эмульсии по специальным технологиям в аптеке или на заводе. В объеме эмульсии на масло приходится обычно 10 %, на эмульгатор – 3 – 5 % в зависимости от его вида, остальное вода.

Смысл этой лекарственной формы в том, что она позволяет устойчиво и равномерно взвесить в однородной жидкости нерастворимое в воде, но растворимое в масле лекарственное вещество, скрыть его запах и вкус, а при наружном применении получить к тому же смягчающий (бальзамический) эффект, уменьшить прилипание повязки к пораженной поверхности кожи. При выписывании рецептов технологическую сторону лучше относить к ведению фармацевта (выбор эмульгатора, его количество и т. п.).

Примеры рецептов:
Rp.: Emuls. Ol. Ricini 200 ml
D. S. На 1 прием.
Rp.: Emuls. «Phencortisolum» 100 ml
D. S. Наносить на пораженные участки кожи 2 раза в день.

Ультраэмульсии

(им. п., ед. ч. – Ultraemulsum)

Представляют собой чрезвычайно тонко диспергированную устойчивую систему, в которой размер масляных капелек настолько мал, что они свободно циркулируют в капиллярах, не закупоривая их. Ультраэмульсии предназначены для внутривенного введения и выпускаются только на заводах. В такой форме выпускают, в частности, некоторые препараты для внутривенного наркоза (пропанидид, пропофол). Для приготовления ультраэмульсии используют кремафор (готовят из касторового масла), соевое масло, яичный лецитин (эмульгатор). В рецепте указывается лекарственная форма, название препарата, его количество, при необходимости концентрация лекарственного вещества в процентах. Выпускаются ультраэмульсии в ампулах, флаконах. Их подвергают особым методам стерилизации, кроме того, в эмульсию часто добавлен консервант. Ультраэмульсии из хорошо усвояемых жиров предназначены для парентерального (внутривенно капельно) питания истощенных больных, когда другие пути введения пищевых продуктов использовать не удается.

Настои и отвары

(настой: им. п., ед. ч. – Infusum, род п., ед. ч. – Infusi; отвар: им. п., ед. ч. – Decoctum, род. п., ед. ч. – Decocti)

Настои и отвары представляют собой водные вытяжки из растительного сырья и различаются только по способам приготовления. Предназначены для внутреннего применения, могут использоваться также для полосканий, ингаляций (стационарные ингаляторы), лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней и т. п. Готовятся они в аптеках, но чаще самими больными в домашних условиях. Для этого в аптеках по рецепту или без него (растения, не содержащие сильнодействующих веществ) измельченное растительное сырье отпускают в коробках, на которых обычно указан способ приготовления. Больной должен быть ознакомлен с общими правилами приготовления настоев и отваров.

В современной фитотерапии редко пользуются извлечениями из отдельных трав, а назначают обычно их комбинации, иногда довольно сложные (до 12 – 15 растений). Этим достигается расширение спектра лечебного действия и усиление особо ценного эффекта за счет совокупного влияния на болезнь по разным механизмам. Такие комбинации нужных растений именуют сборами (Species). Некоторые простейшие сборы выпускаются фармпредприятиями, другие (их большинство) в нужных пропорциях смешиваются в аптеке из разных заготовок (обычно это простые сборы из 3 – 4 растений) или готовятся самим больным.

Фитотерапия весьма эффективна и безопасна; она во многом выигрывает при лечении больных с хроническими заболеваниями, особенно в детской и гериатрической практике. Поэтому ее методами все более охотно пользуются (как основным или дополнительным к медикаментозному) фельдшера и частнопрактикующие врачи, прежде всего в сельской местности. В помощь врачам и фельдшерам изданы многочисленные справочники и руко-

водства по фитотерапии, далеко не всегда приемлемые для осмысленного ее использования[3]. Хотя бы минимальное образование специально в этой области следует считать необходимым. В практике фитотерапии используются не только растения и готовые препараты из них, занесенные в «Государственный реестр лекарственных средств РФ», но и многие растения из векового опыта народной медицины. Последние лицензируются специальными комиссиями на местном уровне. Сбор таких растений практически полностью возлагается на лечащих врачей и фельдшеров (как организаторов), их помощников, а также на самих больных и их близких. Такая практика допустима лишь в том случае, если сборщики хорошо знакомы с ботаническими признаками нужных (рекомендованных врачом или фельдшером) растений, их видом в природе и ареалом распространения, правилами заготовки и хранения.

Настои, если не оговорено в рецепте, готовят стандартным способом из мягких частей растений – цветков, плодов, травы (все растение, кроме корней), листьев. В стеклянной, фарфоровой или эмалированной (без сколов) таре залитое крутым кипятком сырье нагревают на водяной бане в течение 15 мин; после охлаждения процеживают, отжимают сырье и доливают до требуемого рецептом объема. Приготовление может быть и нестандартным (оговаривается в рецепте) – нагревание в течение 2 – 5 – 10 мин, затем настаивание в тепле 45 – 60 мин, процеживание и т. д.

Отвары готовят из плотных частей растений – корней, корневищ, коры, кожистых листьев – стандартным способом так же, но нагревают на бане 30 мин, а процеживают горячим через 10 мин после нагревания.

В тех случаях, когда настои и отвары готовят из одного растения, приняты следующие соотношения сырья и воды: если растение содержит ядовитые вещества – 1: 400, сильнодействующие – 1: 30, все остальные – 1: 10. Со сборами несколько сложнее: в рецепте указываются весовые (или в частях от общего количества сырья) количества каждого из компонентов, а в способе приготовления – сколько взять сбора на данное количество воды, как готовить именно этот настой или отвар. Важна еще одна деталь: отвешенные количества каждой из трав, например на ближайшие 10 дней приема, размельчают в порошок в мясорубке или кофемолке, тщательно перемешивают, хранят в закрытой стеклянной банке (неразмолотое сырье обычно невозможно равномерно перемешать). Иногда в настои и отвары добавляют лекарственные вещества из арсенала медикаментозной терапии (например, микстура Бехтерева). Настои и отвары довольно быстро теряют лечебные свойства, хранить их следует в холодильнике не более 3 – 4 дней.

Примеры рецептов:

Rp.:	Inf. fol. Menthae piperitae 5,0 — 150 ml D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.	(настой листа мяты перечной)
Rp.:	Dec. rhiz. Bistortae 10,0 — 200 ml D. S. Полоскать горло через каждые 4 часа.	(отвар корневища змеевика)

Следует отметить, что даже для профессионала-фитотерапевта, не говоря уже о медиках вообще, запомнить латинские ботанические названия лекарственных растений (их в

[3] Из большого числа часто дублирующих друг друга изданий можно реко-мендовать «Справочник по траволечению детей и взрослых» В. М. Виноградова [и др.] (1996) и особенно «Практическую фитотерапию» Т. А. Виноградовой [и др.] (2001). В отличие от других, весьма многочисленных справочников, частоскрыто адресованных прямо обывателю, рекомендуемые книги построены по нозологическому принципу, т. е. от болезни к выбору и комбинированию в сборах растений, наиболее полезных при данной патологии. В них излагается система фитотерапии наиболее распространенных болезней в зависимости от стадий и фазы патологического процесса.

Энциклопедии фитотерапии приведено более 500) является непосильной задачей. Поэтому при выписывании рецептов вполне оправданно перечисление сборов в более знакомом варианте на русском языке или использование коммерческих названий сборов, например: Сбор грудной № 1, Сбор желудочный № 3, Сбор «Арфазетин» и др. (отпускаются без рецепта).

Пример рецепта:
Rp.: Листьев крапивы
Травы душицы
Травы череды
Травы фиалки трехцветной
Цветков ромашки
Травы чабреца
Травы хвоща полевого
Корня солодки – по 1 части
Корня валерианы 1,5 части
M. f. species
D. S. Две столовые ложки измельченного в порошок сбора залить двумя стаканами кипятка, настаивать в тепле 1 час. Принимать по $^1/_2$ стакана 3 – 4 раза в день за час до еды.

Настойки, жидкие экстракты

(настойки: им. п., ед. ч. – Tinctura, род. п., ед. ч. – Tincturae; экстракт жидкий: им. п., ед. ч. – Extractum fluidum, род. п., ед. ч. – Extracti fluidi)

По имени древнеримского философа и врача Галена (II в. н. э.) эти лекарственные формы обычно именуются галеновыми. Они представляют собой спиртовые, достаточно концентрированные (по сравнению с настоями и отварами) извлечения из растительного сырья по специальным технологиям. В качестве экстрагентов используются также эфир медицинский, хлороформ и др. Эти лекарственные формы изготовляют на заводах, хотя по упрощенным технологиям настойки могут готовиться в аптеках и даже в домашних условиях. Соотношения сырья и экстрагента зависят от изготовляемой формы, природы растения, его части и в среднем составляют в настойках 1:10 для растений, содержащих яды, 1:5 – для сильнодействующих и 1:1 для жидких экстрактов. Поскольку главным экстрагентом является спирт (96 %, 70 %, реже 40 %), эти лекарственные формы стойки могут храниться годами, несмотря на то что при изготовлении нагреванию и стерилизации не подвергаются.

Настойки. Представляют собой окрашенные жидкости, как правило, с приятным запахом. Сохраняют настойки в хорошо закупоренной посуде в прохладном месте. Отпускают во флаконах (в рецепте не указывается), а дозируют в каплях. Иногда их добавляют в другие жидкие формы, обозначая количество в мл или числом добавляемых капель (римской цифрой, например gtts. X). В рецептах на отпуск настойки указывают ее объем в мл, который должен соответствовать заводской расфасовке. Настойки иногда комбинируют друг с другом, сохраняя отношение дозировок каждой настойки в смесях.

Примеры рецептов:

Rp.: T-rae Crataegi 25 ml (настойка боярышника)
D. S. По 20 капель 3 раза в день
в $^1/_2$ стакана воды за полчаса до еды.

Rp.: T-rae Belladonnae 5 ml (настойки красавки,
T-rae Convallariae majalis майского ландыша, валерианы)
T-rae Valerianae āā 10 ml
Mentholi 0,2
M. D. S. По 10–15 капель на прием в $^1/_2$ стакана воды.

Экстракты жидкие. Концентрированные вытяжки из растительного сырья, получаемые по специальным технологиям на фармпредприятиях. Для экстракции используют 70 % спирт, эфир, хлороформ, воду, раствор аммиака. Извлечения сгущают до соотношения 1:1. Путем дальнейшего концентрирования можно получить также густые (spissum) и даже сухие (siccum) экстракты; эти варианты используют в заводском производстве некоторых препаратов в форме таблеток, драже и капсул.

Аптека занимается лишь отпуском жидких экстрактов в заводской расфасовке. В рецептах указывают лекарственную форму, латинское название растения и объем экстракта.

Пример рецепта:
Rp.: Extr. Frangulae fluidi 25 ml (экстракт крушины жидкий)
D. S. По 30 капель утром и вечером в $^1/_2$ стакана воды.

К экстрактивным жидким лекарственным формам относятся также лекарственные масла, соки, бальзамы, новогаленовые препараты.

Лекарственные масла. Получают путем экстракции действующих веществ из растительного сырья с помощью жидких растительных масел (подсолнечного, оливкового и др.). Технология производства лекарственных масел достаточно проста, и по прописи они вполне могут изготавливаться в домашних условиях. Некоторые из них выпускаются фармпромышленностью (облепиховое, зверобойное и др.). Они оказывают бальзамическое, противомикробное, ранозаживляющее действие и применяются наружно для лечения труднозаживающих язв, поверхностных ран, ожогов.

Соки лекарственных растений. Их получают из свежих растений; некоторые выпускаются фармпредприятиями (соки подорожника, алоэ, каланхоэ). В этом случае для консервации в них добавляют 15 % спирта и 0,3 % хлорэтона. Назначаются чаще внутрь, некоторые – для смачиваний, тампонов. Для разового приема сок можно готовить и самим в домашних условиях. В эту группу лекарств можно отнести и фруктовые, ягодные, овощные соки, как правило, домашнего приготовления. Они служат прекрасным источником витаминов и могут рассматриваться как лечебные. Некоторые соки (сельдерейный, капустный, картофельный и др.) применяют также для терапии ряда заболеваний.

Бальзамы. К ним относят водно-спиртовые вытяжки из разных растений с добавкой нужных лекарственных веществ, сахарного сиропа, отдушек. Состав сырья чаще остается неизвестным, а бальзаму присваивается коммерческое название или фамилия автора-разработчика (бальзам Шостаковского, бальзам Биттнера, бальзам «Золотой дракон», бальзам «Доктор Мом» и др.). На продающиеся аптеками бальзамы имеются лицензии, внесены они и в реестр. Производителями обычно являются различные коммерческие фирмы и научно-производственные лаборатории. Отпускаются без рецептов.

Новогаленовые препараты. Представляют собой экстрактивную форму из растительного сырья, максимально очищенную от нелекарственных (сопутствующих, балластных) веществ, всегда присутствующих в более простых извлечениях, в том числе в галеновых препаратах. Производство осуществляется только на заводах, которые выпускают новогаленовые препараты в строго установленной ГФ X расфасовке и под коммерческими названиями. Назначают внутрь в каплях, таблетках, ректально (в свечах), некоторые из них – парентерально (выпускаются в ампулах). В рецепте указывают коммерческое название препарата, нужную форму выпуска, точно – способ и режим применения.

Примеры рецептов:
Rp.: Adonisidi 15 ml
D. S. По 15 капель 3 раза в день в $^1/_2$ стакана воды.
Rp.: Digalen-neo 1 ml
D. t. d. N. 10 in amp.
S. По 1 мл под кожу 1 раз в день.

Микстуры

(им. п., ед. ч. – Mixtura; род. п., ед. ч. – Mixturae)

Микстуры (смеси) относят к жидким лекарственным формам для внутреннего применения, реже – наружного. Они представляют собой результат смешения в жидкой фазе (воде, спиртоводном растворе, глицерине, жидких маслах и т. п.) двух и более ингредиентов. Термин «микстура» – старый, практически утратил свое значение и вытеснен более однозначными физико-химическими понятиями: раствор, коллоидный раствор, суспензия, эмульсия. Тем не менее в фармации он традиционно используется.

Микстуры могут быть прозрачными, мутными и содержать нерастворимый осадок. В последнем случае в сигнатуре обязательно ставят: «Перед употреблением взбалтывать». Выписывают их развернутым способом, слово «микстура» опускается, лишь перед сигнатурой указывается M. D. S. Общее количество микстуры определяется объемом дистиллированной воды (пишется) или одного из жидких компонентов (например, настоя, отвара и пр.), в них входят и другие выбранные врачом жидкие добавки (спирт, глицерин и пр.). В микстуры можно включать все, что угодно, не заботясь о том, смешивается ли это физически однородно или нет, важно, чтобы было рационально и полезно с точки зрения терапии. Определение химической совместимости (например, препараты кислого и щелочного характера) обязательно, но чаще отдается на усмотрение фармацевта. Микстуры изготавливают только в аптеках по магистральным прописям.

Примеры рецептов:
Rp.: Ac. hydrochlorici diluti 5 ml
Pepsini 2,0
Aq. destill. ad 200 ml
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.
Rp.: Inf. rad. Valerianae 10,0 – 200 ml
Natrii bromidi 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Аэрозоли

(им. п., ед. ч. – Aerosolum; род. п., ед. ч. – Aerosoli)

Аэрозоли – относительно новая и весьма перспективная лекарственная форма для применения лекарственных веществ путем ингаляции (вдыхания), орошения носоглотки, нанесения на пораженные участки кожных покровов, в том числе на раневую, ожоговую поверхность.

С физической точки зрения аэрозоли – аэродисперсные системы, где дисперсионной средой является воздух, инертный газ, смесь газов с воздухом. Биологически активная дисперсная фаза – микрочастицы жидких или твердых веществ величиной (в зависимости от целей применения) от 1 до 20 – 30 мкм. Лекарственной формой аэрозоли можно назвать лишь условно, фактически это особый способ применения уже описанных лекарственных форм – истинных полимерно-коллоидных пленкообразующих растворов, тонких суспензий, эмульсий. Промышленность выпускает готовые к употреблению (в том числе в экстремальных условиях) аэрозоли. Они содержатся в баллонах разного объема, снабженных распыляющей форсункой и клапаном. В баллон накачан под давлением воздух или инертный газ. Аэрозоли имеют разное целевое назначение: от распыления лекарственного вещества в носоглотке, активного вдыхания при астматическом приступе до нанесения на пораженные участки кожи антибактериальных и противогрибковых препаратов, образующих эластичную пленку или уплотняющийся слой пены. Таким образом, область применения аэрозолей достаточно велика.

Баллоны с аэрозолем под давлением сохраняют в прохладном месте (не выше 15 °С) и оберегают от ударов. Поскольку их герметичность не является абсолютной, с течением времени давление в них постепенно выравнивается с атмосферным и пользоваться такими баллонами бесполезно.

Более простой и менее эффективный вариант – карманные ингаляторы, в которых в распыляющее устройство подкачивают воздух с помощью резиновой груши.

В лечебных кабинетах многих больниц имеются стационарные установки с непрерывной подкачкой воздуха к форсунке с помощью электрического насоса и подогревом жидкости, предназначенной для ингаляции. Эти установки используются для курсового лечения больных с патологией глубоких отделов дыхательных путей. По магистральным прописям выписывают состав ингаляции, в который обычно включают настой или отвар лекарственных растений с отхаркивающим, разжижающим секрет и с антимикробным действием, добавляя по показаниям антибиотик, бронхорасширяющее средство. Такой способ ингаляции выгоден тем, что позволяет проводить процедуру сеансами по 10 – 15 мин против нескольких секунд при пользовании баллонным ингалятором. Домашний вариант – паровые ингаляции настоями лекарственных растений.

При выписывании выпускаемых заводом аэрозолей указывают лекарственную форму, название препарата (чаще коммерческое), его количество. Поскольку названия аэрозолей, их количество в баллоне устанавливаются заводом, необходимо пользоваться рецептурным справочником.

Примеры рецептов:
Rp.: Aerosoli «Levovinisol» 60 ml
D. S. Наносить на раневую поверхность через день.
Rp.: Aerosoli Salbutamoli 10 ml

D. S. Вдыхать при приступе удушья по 1 – 2 дозы с интервалом 4 – 6 часов (не более 6 раз в сутки).

Липосомы

Липосомы можно отнести к новым и весьма перспективным лекарственным формам, пока еще не нашедшим широкого применения и находящимся в стадии технологических разработок. Они представляют собой искусственные устойчивые частицы-пузырьки из моно- или двойного слоя фосфолипида, внутри которых заключено лекарственное вещество. Размеры липосом – от 20 – 50 до 200 – 500 мкм – позволяют им свободно проходить через капилляры, не закупоривая их, в связи с чем их можно вводить внутривенно (обычный путь применения). Липосомы хорошо проникают через клеточную оболочку, доставляя лекарство внутрь клетки к месту его действия. С их помощью можно вводить в клетки ферменты (цитохром С и др.), противоопухолевые вещества и другие лекарства узкоцелевого назначения. В липидный бислой оболочки липосом могут быть включены микрочастицы железа, а орган, на который нужно нацелить действие лекарства (легкое, печень, желудок), поместить в поле постоянного магнита, тогда он как бы будет «вычерпывать» липосомы из протекающей крови. Тем самым достигается регулированная доставка препарата и сводятся к минимуму побочные и токсичные эффекты лекарства (особенно важно для противоопухолевых средств). Регулируемость доставки достигают и иными методами (локальная гипертермия и пр.), в том числе иммунологическими.

Липосомы пока изготавливаются очень ограниченным числом специализированных лабораторий (в Санкт-Петербурге, например, Институтом переливания крови). Технология производства довольно сложная, с применением вакуумной сушки. В оптимальном варианте это стерильный порошок во флаконах, который перед введением разводится стерильным изотоническим раствором натрия хлорида.

Мягкие лекарственные формы

Мягкие лекарственные формы предназначены для наружного применения, и к ним традиционно относят мази, пасты, линименты (жидкие мази), пластыри, суппозитории. В последнее время эта группа пополнилась рядом новых форм – гелями, лекарственными пленками, кремами и лосьонами.

Мази

(им. п., ед. ч. – Unguentum; род. п., ед. ч. – Unguenti)

Мазь должна иметь вязкую консистенцию, что достигается смешиванием одного или нескольких нужных лекарственных веществ с мазевой основой. Последняя должна быть индифферентной в отношении тканей и входящих в нее препаратов, поглощать небольшие количества жидкостей, не служить питательной средой для микроорганизмов, легко удаляться с места нанесения. Этим требованиям, в большей или меньшей мере, удовлетворяют некоторые продукты минерального происхождения (вазелин, вазелиновое масло, бентонитовые глины и пр.), животные жиры (ланолин, свиной жир, несоленое сливочное масло), гидрогенизированные растительные масла (мягкие маргарины), воски (пчелиный воск, спермацет, смолы), некоторые синтетические продукты (полиэтиленоксиды). Для приготовления

глазных мазей используют высокоочищенный вазелин сорта «для глазных мазей» и безводный ланолин в соотношении (9: 1).

Мазевые основы сами могут оказывать благоприятный эффект на кожу – предохранять ее от высыхания, делать мягкой и эластичной, защищать от вредных воздействий среды. При приготовлении мазей лекарственные вещества равномерно смешивают с основой, в которой они обычно не растворяются. Если основа мази для врача не имеет особого значения, то выбор ее лучше предоставить фармацевту. Мази, в которых основой являются животные жиры (очищенный свиной жир, сливочное масло), не предназначены для длительного хранения, они довольно быстро окисляются и становятся прогорклыми, могут служить средой для микроорганизмов. Выписывать их нужно на короткий срок применения и хранить в холодильнике.

Мази могут делаться в аптеке по магистральным прописям, но очень многие сейчас выпускаются промышленностью, и их состав чаще всего является фиксированным, а мазь может иметь коммерческое название. В таких случаях в рецепте указывают лишь лекарственную форму, название и нужное количество мази. Последнее должно учитывать объем заводской упаковки (использовать рецептурный справочник). Если завод выпускает мазь с разным содержанием лекарственного вещества, необходимо указывать и требуемую концентрацию.

Чаще всего мази применяют в дерматологической практике, при заболеваниях носоглотки, глаз – в расчете на прямое воздействие; реже их назначают в хирургии, гинекологии. При острых воспалительных процессах наложение мази нежелательно, так как, закрывая доступ воздуха и препятствуя испарению, она создает своего рода компресс, под которым воспаление обостряется еще более. Обычно мази выписывают (и выпускаются промышленностью) в количестве 30 – 50 г, глазные (стерильные) – не более 5 – 10 г.

Немногие мази с хорошо разобрирующимся через неповрежденную кожу лекарственным веществом (например, нитроглицерином) назначают именно в расчете на общее действие с продленным, по сравнению с другими формами (раствор, таблетки), лечебным эффектом.

Для приготовления мази в аптеке лекарственное вещество помещают в ступку, тщательно растирают с небольшим количеством основы или вазелинового масла, затем смешивают с оставшимся ее количеством, чтобы препарат равномерно распределился во всем объеме. Если в состав мази входят нерастворимые или труднорастворимые в основах (частый вариант) вещества, то их предварительно превращают в мельчайший порошок и растирают с небольшим количеством подходящей к данной основе жидкости (вода, вазелиновое масло) или с частью расплавленной основы. При правильном приготовлении мазь не должна содержать ощутимых при растирании пальцами твердых частиц.

Аптеки отпускают мази в банках, металлических или пластмассовых тубах.

Примеры рецептов:

Rp.: Ung. Butadioni 5 % – 20,0

D. S. Наносить тонким слоем на пораженную область (не втирая) 3 раза в день.

Rp.: Ichthyoli 10,0
Ac. salicylici 5,0
Ol. Terebintinae rectifacati 10,0
Lanolini ad 100,0
M. f. ung.
D. S. Втирать в область сустава (при артрите).

Rp.: Ung. «Finalgon» 20,0
D. S. Наносить на кожу, тщательно втирать (при миозите).

Rp.: Ung. Tetracyclini ophthalmici 1 % – 3,0
D. S. Закладывать за нижнее веко 1 раз в сутки.

Пасты

(им. п., ед. ч. – Pasta; род. п., ед. ч. – Pastae)

Мази с содержанием нерастворимых в основе порошкообразных веществ свыше 25 % называются пастами. Если необходимая концентрация лекарственного вещества менее 25 %, то нужное количество порошка в ней дополняют каким-либо индифферентным компонентом, например тальком, крахмалом, белой глиной, окисью цинка. Готовят пасты путем смешивания порошкообразных веществ с расплавленной мазевой основой. В качестве последней обычно используют вазелин. По магистральным прописям пасты изготавливают в аптеках, для этого рецепты выписывают в развернутом виде с указанием всех компонентов, количества каждого и требованием приготовить пасту.

В стоматологической практике пастами называют смеси порошкообразных веществ, к которым добавлена жидкость до консистенции пасты.

Некоторые пасты выпускаются фармпромышленностью в стандартных составах; рецепты на них выписывают в сокращенном варианте. Указывается лишь название пасты и ее количество. Отпускают пасты в банках.

В отличие от мазей пасты оказывают на пораженные участки кожи подсушивающее и адсорбирующее действие, не провоцируют обострения воспалительного процесса.

Примеры рецептов:
Rp.: Ac. salicylici 1,0
Amyli
Zinci oxydi aa 12,0
Vaselini ad 50,0
M. f. pasta
D. S. Наносить на поврежденные участки кожи.
Rp.: Pastae Teimurovi 50,0
D. S. Наносить на опрелые участки кожи после обмывания и подсушивания.

Линименты

(им. п., ед. ч. – Linimentum; род. п., ед. ч. – Linimenti)

В соответствии с традициями кафедры мы относим линименты (жидкие мази) к мягким лекарственным формам, многие же авторы их включают в группу жидких. Принципиального значения это расхождение не имеет.

Линименты (от *лат.* linere – втирать) – лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой густые жидкости или студнеобразные массы (оподельдоки), легко плавящиеся при температуре тела. К ним можно отнести и гели (желе для наружного применения). Линименты могут быть в виде:

– прозрачных смесей взаиморастворимых веществ, таких, как растительные жирные масла с эфирными маслами или жирные масла со скипидаром, хлороформом и др.;

– студнеобразных смесей, например натриевого мыла в спирте с добавлением лекарственных веществ;

– эмульсий разного состава, например аммиачный («летучая мазь»), содержащий сок алоэ, линимент «Нафтальгин»;

– суспензий, содержащих взвесь в жидком масле и других составляющих основу, нерастворимого порошка (например, линимент бальзамический по Вишневскому);

– сложной смеси эмульсий и суспензий (например, линименты метилсалицилата или скипидарный, сложные и др.).

Лекарственные вещества, растворимые в отдельных компонентах основы, вводят в линимент после их предварительного растворения, нерастворимые – после растирания до наимельчайшего порошка.

По магистральным прописям линименты готовят в аптеках, при этом рецепт выписывают в развернутом виде, указывая дозы каждого компонента и требование приготовить линимент. Возможность произвести необходимые технологические коррективы предоставляется фармацевту. Некоторые линименты выпускаются фармпромышленностью по стандартной прописи и часто под коммерческим названием. В этом случае в рецепте указывают название линимента без расшифровки состава и требуемое количество.

Неоднородные линименты типа эмульсий, суспензий перед употреблением необходимо взбалтывать, о чем в сигнатуре или наклеенной этикетке указывают больному.

Примеры рецептов:

Rp.: Picis liquidae

Xeroformii aa 3,0

Ol. Ricini ad 100,0

M. f. lin.

D. S. Для мазевых повязок при лечении гнойных ран (линимент бальзамический по А. В. Вишневскому).

Rp.: Lin. Synthomycini 1 % – 25,0

D. S. Наносить на обожженную поверхность 1 раз в сутки.

Rp.: Lin. «Capsinum» 50 ml

D. S. Для растирания при радикулите.

Rp.: Geli Troxevasin 2 % – 40,0

D. S. Наносить тонким слоем на область расширенных вен ноги.

Суппозитории

(им. п., ед. ч. – Suppositorium; вин. п., ед. ч. – Suppositopium; вин. п., мн. ч. – Suppositoria)

Суппозиторий – твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела дозированная лекарственная форма. Суппозитории предназначены для введения в прямую кишку, влагалище, мочеиспускательный канал, в свищевые ходы. Соответственно различают суппозитории ректальные (свечи) – Suppositoria rectalia, вагинальные – Suppositoria vaginalia и палочки – Bacilli.

В качестве основы для изготовления суппозиториев используют масло какао, жир коричника японского, желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые сплавы, полиэтиле-

ноксиды и др. К основам предъявляют следующие требования: они должны быть плотной консистенции и плавиться при температуре тела (37 °С), не обладать раздражающими свойствами, не всасываться через слизистые, не вступать во взаимодействие с лекарственными веществами.

Ректальные свечи предназначены для введения в прямую кишку с целью оказания местного или резорбтивного действия. Для удобства введения им придают форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Вес свечей может колебаться в пределах 1,1 – 4 г (для детей – от 0,5 до 1,5 г). Если в рецепте вес не указан, то их изготовляют в аптеке весом 3 г. В магистральных прописях в качестве основы традиционно указывают масло какао, реально же фармацевт использует основу по своему усмотрению. В любом случае она должна удовлетворять приведенным требованиям. Если в состав суппозиториев включены ядовитые или сильнодействующие вещества, на них распространяются соответствующие правила, предусмотренные для лекарственных форм, принимаемых внутрь.

Вагинальные свечи могут быть сферической (globula), яйцевидной (ovula) или плоской с закругленными концами (pessaria) формы. Масса вагинальных свечей может колебаться в пределах 1,5 – 6 г; если она не указана, их готовят весом не менее 4 г. Основы для них те же, что и для ректальных свечей. Применяются они для местного воздействия.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом, их диаметр и длина указываются в рецепте.

При изготовлении суппозиториев лекарственные вещества смешивают с расплавленной основой, после чего смесь заливают в блок с формами для каждой свечи. Палочки нужных размеров делают путем выкатывания приготовленной массы. Сейчас этот вид суппозиториев применяют очень редко. Вообще изготовление суппозиториев аптеками по магистральным прописям за последние годы резко сократилось. Большинство суппозиториев разного назначения по стандартным рецептам производится промышленностью и упакованными в фольгу лишь отпускаются аптеками, в том числе под коммерческими названиями. Во многом это хороший выход из положения, но оборотной стороной его является невозможность индивидуализировать лекарственный состав и дозы. Особенно это сказывается в педиатрической практике, где ректальные свечи часто оказываются оптимальной формой для маленьких пациентов.

Примеры рецептов:

Rp.: Supp. cum Theophyllino 0,2 N. 10
D. S. По 1 свече в прямую кишку 2 раза в день.

Rp.: Supp. vaginalia «Osarbonum» N. 10
D. S. Вводить во влагалище по 1 свече в день.

Rp.: Supp. «Paracetamolum-250» N. 10
D. S. По 1 свече в прямую кишку 2 раза в день при простудных заболеваниях с головными болями.

Rp.: Ichthyoli 0,2
Xeroformii 0,1
Ol. Cacao q. s.
ut f. supp. rectale
D. t. d. N. 10
S. По 1 свече 2 раза в день при геморрое.

или

Rp.: Ichthyoli 0,2
Xeroformii 0,1
Ol. Cacao 3,0
M. f. supp. rectale
D. t. d. N. 10
S. По 1 свече 2 раза в день при геморрое.

Пластыри

(им. п., ед. ч. – Emplastrum; род. п., ед. ч. – Emplastri)

Это довольно древняя лекарственная форма для наружного применения с целью рефлекторного, резорбтивного или местного воздействия. Сейчас пластыри в аптеках не изготовляются, их выпускает фармпромышленность. Лекарственное вещество в них смешано с основой (жиры, воск, парафин, каучук, смолы и пр.), которая имеет плотную консистенцию, но при температуре тела размягчается и прилипает к коже. Масса нанесена на матерчатую или пластиковую подложку, а активная сторона защищена снимающейся перед наложением тонкой пленкой. Пластырь может состоять только из клеящейся основы (лейкопластырь) и использоваться для сближения краев раны, закрепления повязок и т. п. В лейкопластырь может быть добавлено противомикробное средство (лейкопластырь бактерицидный), тогда он становится лечебным. Число выпускаемых пластырей невелико. Наиболее популярен из них перцовый. При выписывании их следует пользоваться рецептурным справочником. Поскольку практически все пластыри отпускаются аптеками без рецепта, большой надобности в нем нет, обычно достаточно устной рекомендации больному.

В зависимости от консистенции ГФ X предлагает различать твердые (описаны выше) и жидкие пластыри. К последним относят так называемые кожные клеи, которые при испарении основы оставляют на коже защитную пленку. В состав жидких пластырей обычно включены бактерицидные вещества (например, «Фуропласт»).

Лекарственные пленки

(им. п., мн. ч. – Membranulae; вин. п., мн. ч. – Membranulas)

Представляют собой постепенно растворяющиеся после наложения полимерные пленки с включенным в них лекарственным веществом. Производятся только фармпромышленностью. Смысл этой новой лекарственной формы в создании депо-препаратов, которые длительно и равномерно растворяются вместе с лекарственным веществом в омываемой пленку среде и оказывают действие либо в месте аппликации, либо резорбтивным путем. В зависимости от характера пленок продолжительность лечебного эффекта достигает 12 – 14 часов.

Наиболее известны *глазные пленки* (Membranulae ophthalmicae). Они используются в офтальмологии строго по врачебным назначениям и могут включать разные препараты (пилокарпин, атропин, дикаин, сульфапиридазин, неомицин и др.). По сравнению с глазными каплями это весьма прогрессивная лекарственная форма, обеспечивающая поддержание терапевтической концентрации в течение 24 ч и более. При пользовании каплями (конъюнктивальный мешок вмещает не более двух капель, остальное просто проливается) концентрация лекарственного вещества сначала пиковая, но быстро и с неизвестной скоростью препарат вымывается слезной жидкостью. Остается лишь то количество, которое всосалось в ткани глаза. Если же на конъюнктиву века накладывается глазная пленка, поступление лекарственного вещества начинается сразу после смачивания пленки слезной жидкостью и продолжается равномерно, пока пленка полностью не рассосется. Глазные пленки не должны оказывать раздражающего действия и нарушать зрение.

Выпускаемые промышленностью глазные пленки стерильны и помещены в герметичный флакон. Концентрации действующих веществ стандартны и в рецептах не указываются.

Из единичных видов пленок, рассчитанных на системное резорбтивное действие препарата, следует назвать рассасывающиеся полимерные пленки (пластинки) *тринитролонг*, содержащие нитроглицерин (пленки разного цвета в зависимости от содержания вещества – 0,001 и 0,002). Их применяют путем наклеивания на верхнюю десну со стороны щеки. В рецепте указывают название препарата, дозу и количество пленок.

Примеры рецептов:

Rp.: Membranulas ophthalmicas cum Dicaino N. 20

D. S. Закладывать за нижнее веко 1 – 2 раза в сутки.

Rp.: Membranulas Trinitrolong 0,002 N. 50

D. S. Пластинку наклеивать на верхнюю десну, снаружи прижать щеку до фиксации пластинки. Применять 2 – 3 раза в сутки с интервалами 4 – 6 часов.

Rp.: Membranulas collagenicas 11 × 18 cm N. 10

D. S. Пленку погрузить в 0,25 % раствор новокаина, затем наложить на пораженный участок кожи после его обработки.

С некоторыми оговорками к мягким лекарственным формам можно отнести кремы, лосьоны и, скорее, к жидким – шампуни. Эти формы хорошо известны в быту как обычные предметы косметики. Последняя же, как практический аспект косметологии, является одной из областей медицины (уже – дерматологии). Эти формы, представляющие собой разной густоты эмульсии, оказывают смягчающее, питательное действие на кожу, корни волос. В кремы, лосьоны могут добавляться определенные лекарственные вещества (противогрибко-

вые, антисептические и др.). Тогда эти формы приобретают более узкое лечебное значение. Под коммерческими названиями они выпускаются разными фирмами на основании лицензий МЗ РФ. Точный состав обычно не расшифровывается, а рекламные обещания оказываются слишком оптимистичными.

АПТЕКА

Аптека (*греч.*– apotheke, *лат.*– officina) – учреждение, предназначенное для обеспечения лекарствами населения (по рецептам), а также больниц, их подразделений – отделений клиник, амбулаторий и т. п. (по требованиям). Кроме того, аптека производит продажу готовых лекарств, разрешенных к выдаче без рецептов, а также отпускает некоторые предметы ухода за больными, перевязочный материал, минеральные воды и т. п.

Еще в начале XX века аптеки были основным изготовителем лекарств (в прошлом – единственным), но по мере становления и развития синтетической химии и фармацевтической промышленности их роль стала все больше суживаться за счет отпуска готовых лекарственных средств заводского производства. Более разнообразными и совершенными стали заводские лекарственные формы, практически все новые лекарственные препараты, поступающие из научных лабораторий, теперь выпускают в уже готовом к применению виде. Тем не менее было бы большой ошибкой даже в перспективе отказаться от практики изготовления в аптеках лекарств по магистральным прописям, которые позволяют максимально индивидуализировать (по составу лекарства, дозировкам и пр.) лечение больных. Особенно это относится к лечению детей и пожилых людей с разнообразными сочетаниями болезней.

В настоящее время в городах, поселках городского типа существует три вида аптек.

1. *Аптеки муниципальные* – это общедоступные, открытого типа аптеки, подконтрольные муниципальным органам здравоохранения и в большей или меньшей степени дотируемые из местного бюджета. По размерам оборота, числу обслуживаемых жителей, объему работы по изготовлению лекарственных форм муниципальные аптеки делятся на категории (1-я – наиболее крупные).

Штат аптеки состоит из лиц, имеющих специальное (высшее – провизор или среднее – фармацевт) фармацевтическое образование. Во главе аптеки стоит управляющий, который руководит всей работой аптеки и несет ответственность за доброкачественность и своевременность приготовления и отпуска лекарств. Материально ответственное лицо (обычно – заместитель управляющего) осуществляет закупки, получение всех поступающих в аптеку лекарственных препаратов, правильность их учета и хранения, регистрацию движения, ведение строгой предметно-учетной документации, регистрацию и хранение использованных рецептов по описанным выше формам. Прием рецептов от заказчиков (больных, родственников), их проверку и дальнейшее оформление производит рецептар (как правило, фармацевт с высшим образованием).

Для оказания экстренной лекарственной помощи в ночное время (внезапные острые заболевания, обострение хронических, травмы, отравления и т. п.) приказами органов здравоохранения устанавливаются дежурные аптеки, часы их работы и ответственные лица. Такие аптеки должны иметь надежную телефонную связь с районными медучреждениями, оказывающими неотложную помощь в ночное время, со станциями скорой помощи.

В своей работе аптеки руководствуются Государственной фармакопеей, другими официальными регламентирующими документами, основные из которых были названы выше, приказами местных органов здравоохранения, не противоречащими федеральным.

2. *Аптеки коммерческие* представляют собой общедоступные предприятия, осуществляющие на основе лицензий отпуск (торговлю) по рецептам лекарственных средств заводского производства с учетом всех требований Приказа Минздрава РФ № 328 от 23.08.1999. Они также свободно торгуют лекарствами, разрешенными к отпуску без рецептов, предметами гигиены и ухода за больными, косметикой. Коммерческие аптеки могут заниматься изготовлением по магистральным прописям простых лекарственных форм, однако пользуются этим правом неохотно. Коммерческие аптеки являются частными предприятиями, и

интересы прибыли в их работе часто превалируют над стремлением наилучшим образом удовлетворить потребности населения в лекарствах. Поэтому торговля широким набором готовых препаратов, в том числе новейших, импортных и дорогих, составляет основу их деятельности. Во главе коммерческой аптеки должен стоять дипломированный фармацевт, квалификация которого периодически подтверждается аттестацией.

Коммерческие аптеки широко пропагандируют новые лекарственные средства (часто это старые, но под другими названиями), используя материалы различных выставок, рекламные проспекты фирм и т. п. Однако к собственным рекомендациям работников аптек, касающихся выбора или замены препаратов, следует относиться осторожно, так как эти вопросы находятся вне их компетенции.

3. *Аптеки закрытого типа (внутрибольничные)* существуют в составе лечебных учреждений и обеспечивают лекарствами и средствами ухода, перевязочным материалом, другими медицинскими предметами больных, находящихся на стационарном лечении в данном учреждении, всю работу его подразделений, амбулаторный прием. Категория аптеки закрытого типа определяется размерами, профильностью и объемом лечебной работы учреждения (отделений больницы, комплекса профильных клиник и т. п.).

Аптеки закрытого типа обеспечивают не только снабжение подразделений готовыми лекарственными средствами заводского производства, но и в полном объеме готовят по заявкам-требованиям отделений или клиник стерильные растворы для местного обезболивания, интенсивной терапии, парентерального питания, солевые плазмозаменители и т. п. В этих аптеках готовят также глазные капли и мази, капли другого назначения, различные лекарственные формы для внутреннего и наружного применения по магистральным прописям, включая настои и отвары, суспензии и эмульсии, порошки сложного состава и т. п. По объему собственно фармацевтической работы аптеки закрытого типа многократно превосходят муниципальные, тем более – коммерческие аптеки. Соответственно и квалификация персонала закрытых аптек значительно выше, более строг контроль (профессиональный, санитарный, бактериологический), учет движения лекарственных веществ, особенно групп «А» и «Б», специального списка, соблюдение правил хранения, ведение документации и т. п.

Типовая благоустроенная аптека с большим объемом работы (закрытого типа, муниципальная) должна включать ряд помещений (подразделений) со строгим функциональным предназначением:

а) приемная (ожидальня) – комната оборудуется витринами с образцами наиболее важных, а также новых лекарственных средств, подборкой аннотаций и рекламных проспектов на новые поступления препаратов и новейшие средства. Здесь же в муниципальных аптеках размещен справочный стол, за которым в определенные часы дежурит фармацевт, предоставляющий справки о наличии того или иного препарата в других аптеках города и прочие сведения, интересующие посетителей аптеки. В приемной же обычно расположен ларек, где производится ручная продажа лекарств (разрешенных к отпуску без рецептов) и различных медицинских товаров;

б) рецептурная – комната, отделенная от приемной стеклянной стеной с одним или несколькими окошками (по числу работающих одновременно рецептаров); в ней производится прием рецептов и выдача готовых лекарств;

в) ассистентская – основное рабочее помещение, где происходит изготовление большинства лекарств по магистральным прописям. Работу выполняют фармацевты-ассистенты, которые полностью отвечают за качество изготовленных лекарств. Работа выполняется за специальными столами, оборудованными вращающимися шкафами для хранения медикаментов текущего расхода, а также необходимым оборудованием в соответствии с тем, какие лекарственные формы здесь готовят (твердые, мягкие или жидкие). Технологическое оборудование существенно прогрессировало и позволяет быстро, точно и с наименьшим риском

загрязнения выполнять нужную работу. Рассмотрение его выходит за рамки курса рецептуры. Вся работа ассистентов проверяется рецептаром-контролером, так как цена ошибок может быть слишком большой;

г) стерилизационная – помещение для приготовления стерильных лекарств (для парентерального введения). Соблюдаются все правила асептики. Ассистенты работают в стерильных халатах, масках и специальной обуви. Для уничтожения микрофлоры используются специальные бактерицидные облучатели (потолочные и настенные). Проводится частый бактериологический контроль, в том числе на носительство у персонала и надежность мероприятий по соблюдению асептики. Особенно опасно заражение инъекционных форм стафилококком, вирусами гепатита ВиСи, менее вероятно, ВИЧ. Стерилизационная должна иметь по соседству (смежная комната) отдельное помещение для проведения стерилизации – собственно стерилизационную. Оборудование и методы работы этого подразделения аптеки постоянно совершенствуются;

д) кокторий – помещение для приготовления настоев и отваров, нагревания других форм, если этого требует технология, а также для получения нужных аптеке количеств дистиллированной и бидистиллированной воды;

е) аналитический кабинет (стол) – в нем производятся контрольные анализы по методикам, предусмотренным ГФ X и ФС, на приготовленные препараты. Особое внимание уделяют инъекционным формам, глазным каплям;

ж) моечная – служит исключительно для мытья посуды и приборов, бывших в употреблении при приготовлении лекарств, и подготовки тары под них. Комната оборудуется моечными машинами и сушильными шкафами;

з) материальная (отделение запасов) – размеры (число помещений) и оборудование должны соответствовать всем правилам безопасного и упорядоченного хранения аптечных запасов лекарственных веществ – наркотических и психотропных разных списков, групп «А» и «Б», в том числе и уже изготовленных аптекой, но не отпущенных заказчику до ее закрытия, прочих медикаментов. Материальная должна иметь надежные запоры и дополнительную (к общей) охранную сигнализацию.

Кроме перечисленных выше основных функциональных помещений аптеки имеют и ряд подсобных комнат, кабинет управляющего, контору для хранения документации, оборудованную сейфами, комнату для дежурного персонала (при ночных дежурствах), комнаты для отдыха и приема пищи ит.п.

Общая фармакология
Часть II

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Общая фармакология – раздел науки и учебной дисциплины, в котором суммированы сведения об общих принципах взаимодействия лекарств с организмом больного. Речь идет именно об общих закономерностях такого взаимодействия, позволяющих понять и гораздо легче усвоить все, что излагается далее в основном разделе курса – частной фармакологии. Знание общей фармакологии исключает необходимость постоянно возвращаться в дальнейшем к разъяснению общих характеристик, терминов и проблем.

В курсе общей фармакологии рассматривается судьба лекарственных веществ в организме от момента их введения разными путями до обезвреживания и выведения – эти вопросы обобщает фармакокинетика. Общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ с их мишенями в клетках, органах (виды действия лекарств), принципы дозирования в зависимости от состояния больных, проблемы, возникающие при длительном приеме и комбинировании препаратов и ряд других обозначают как фармакодинамику лекарств.

Образно говоря, если фармакокинетика – то, что «организм делает с лекарством», фармакодинамика – то, что «лекарство делает с организмом».

Фармакокинетика – практически важный раздел фармакологии, получивший развитие за последнюю четверть века. Она описывает, что происходит с конкретным препаратом после его введения тем или иным путем: скорость и полноту всасывания (резорбции), проникновение через биологические барьеры, связывание белками плазмы, распределение и депонирование в тканях, превращение (биотрансформацию) в печени и других органах, пути и темп выведения самого лекарственного вещества и его метаболитов из организма.

Важность понимания фармакокинетики стала очевидной, когда выяснилось, что концентрация лекарственного вещества в крови, от которой прежде всего зависит выраженность лечебного и неблагоприятного воздействия препарата, подвержена значительным колебаниям у разных больных при введении им одинаковых доз. У одних людей она оказывается ниже терапевтической, у других – превосходит терапевтическую, что может вести к многочисленным побочным реакциям.

Проникновение лекарственных веществ через биологические барьеры

На своем пути к месту действия (к «мишени» в клетке) лекарству приходится преодолевать многочисленные барьеры. В зависимости от числа и характера клеточных слоев барьеры имеют разную степень сложности и по-разному проницаемы для лекарственных веществ.

С практической точки зрения наибольший интерес представляют следующие биологические барьеры: слизистые желудка и кишечника, ротовой полости и носоглотки, кожные покровы, гематоэнцефалический (отделяет кровь от внутренней среды мозга), плацентарный (разделяет кровообращение матери и плода), эпителий молочных желез, почечный. Большое влияние на проникновение лекарственного вещества имеет *величина pH сред по сторонам барьера*.

В конечном счете любой барьер построен из суммы оболочек (мембран) входящих в него клеток, а эти мембраны при некоторых различиях имеют принципиально одинаковое строение. Согласно современным представлениям, основу их составляет двойной слой фосфолипидов, гидрофильные «головки» которых обращены к внешней и внутренней поверхностям мембраны, омываемым водной средой. Гидрофобные углеводородные «хвосты» молекул фосфолипидов направлены в толщу мембраны и формируют практически непроходимый слой для сильно полярных водорастворимых веществ. В липидную основу мембран погружены многочисленные белковые молекулы разных размеров и подвижности, часть из них прочно фиксирована на внешней поверхности мембраны, другие могут перемещаться от одной поверхности к другой (рис. 1). Некоторые пронизывают мембрану насквозь, образуя своего рода «трубки» — *каналы со специфической проводимостью* для ионов (натрия, калия, кальция, хлора). В невозбужденной клетке входы в такие каналы заперты зарядом, противоположным по знаку заряду проводимого иона. Под влиянием медиаторов, некоторых гормонов, распространяющейся волны деполяризации (нервного импульса, возбуждения мембраны клетки) входы в каналы могут открываться для «своих» ионов. Перемещение ионов идет из среды с большей концентрацией в среду с меньшей. Однако существует и активный перенос против большей концентрации, но он требует затраты энергии, которая черпается за счет гидролиза АТФ.

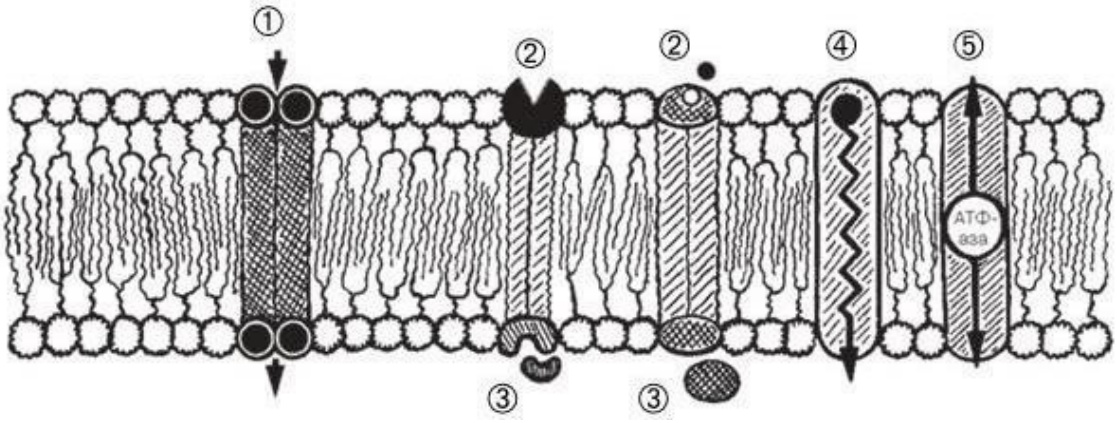


Рис. 1. Схема строения клеточной мебраны (поперечный срез). Гидрофиль- ные «головки» молекул формируют внешнюю и внутреннюю поверхности; гидрофобные «хвосты» обращены в толщу мембраны и образуют ее липидный слой. Мембрану пронизывают многочисленные белковые каналы разного назначения: одни открываются при подходе волны возбуждения À, и через них устремляются ионы натрия, кальция, вызывая деполяризацию; другие Á представлены специализированными рецепторами – информационное поле «клетки», в результате взаимодействия с которыми медиаторы, гормоны, другие гуморальные регуляторы (каждый – через свой рецептор) открывают канал для входа определенного иона или активируют ферментную систему на внутренней поверхности клетки Â. Эта система включает цепь внутриклеточных реакций, изменяющих обмен и функцию клетки – ответ на поступивший сигнал. В некоторых каналах Ã имеется подвижный белок-переносчик, он связывает метаболит по одну сторону мембраны и отдает его по другую сторону, выполняя роль челнока. Другие каналы имеют специальный фермент – специфическую АТФазу (аденозинтрифосфатазу), выполняющую роль «помпы» Ä. С ее участием осуществляется энергозависимый транспорт определенных ионов и метаболитов.

Существует несколько вариантов прохождения лекарственного вещества через клеточные мембраны, в конечном счете – через биологические барьеры.

Диффузионный транспорт. *Липидорастворимые вещества* – этиловый спирт, эфир диэтиловый, фторотан, а также некоторые яды (другие спирты, бензол, дихлорэтан, хлороформ, ацетон и др.) легко растворяются в липидной основе мембран и перемещаются внутрь клетки путем диффузии и до тех пор, пока их концентрация по разные стороны мембраны не станет одинаковой. Более того, они могут даже накапливаться в толще мембраны, меняя ее свойства (проницаемость для ионов, проведение нервных импульсов и др.).

Фильтрационный транспорт. В липидном слое мембраны взвешены подвижные молекулы белков, которые формируют временные поры, способные перемещаться в обоих направлениях. Они, в частности, проводят внутрь клетки воду. Через такие поры с током воды могут фильтроваться внутрь клетки *некрупные, незаряженные* и *водорастворимые молекулы* типа сахаров. Направление движения и его скорость зависят от разницы концентраций вещества по сторонам мембраны и скорости потока (конвекции) воды.

Небольшое число лекарственных веществ — *сильно полярные кислоты* и *основания*, – которые в физиологических границах pH всегда несут высокий заряд, т. е. полностью ионизированы и к тому же липидонерастворимы, не проникают ни через заряженные поры мембран, ни их липидную основу (миорелаксанты, гепарин и др.). Они не всасываются в желудочно-кишечном тракте, не проходят через гематоэнцефалический барьер (лишены центрального действия), плаценту. Только эндотелиальная стенка капилляров с диаметром незаряженных пор порядка 40 нм не служит для них препятствием. Естественно, что подобные вещества должны вводиться инъекционным способом.

Подавляющее число лекарственных веществ — *слабые кислоты* или *основания* – лишь отчасти ионизированы при биологических значениях pH. Степень ионизации препаратов зависит от их кислотности или основности (константы диссоциации) и pH. Поскольку ионизированная фракция препарата липидонерастворима и несет заряд, она не проходит через мембраны, но в силу полярности хорошо растворима в воде. Напротив, неионизированная фракция растворима в липидах мембраны и проникает через барьер, разделяющий две среды с разными значениями pH. Наиболее наглядно можно наблюдать на примере барьера, разделяющего полость желудка с резко кислым содержимым (pH порядка 1,0 – 2,0) и кровь со слабощелочной реакцией (pH 7,35 – 7,4).

Лекарственные вещества – слабые кислоты (салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды и др.) – в кислой среде желудка будут пребывать преимущественно в липидорастворимой неионизированной форме, а всосавшись в кровь, переходить в ионизированное состояние (по крайней мере оно будет преобладать). Происходит как бы накачка лекарственных веществ – слабых кислот из желудка в кровь. С препаратами – слабыми основаниями все будет происходить наоборот: в кислом желудочном соке такие лекарства (морфин, атропин, теофиллин и др.) в основном ионизированы и плохо всасываются или не всасываются вовсе (рис. 2). Перемещаясь же в кишечник, такие лекарства встречают там слабощелочную среду, частично переходят в неионизированную форму и всасываются. Лишь препараты – предельно слабые кислоты и основания – достаточно безразличны к pH биологических значений, и их всасывание через липидные мембраны желудка и кишечника идет примерно одинаково, поскольку всегда преобладают неионизированные фракции.

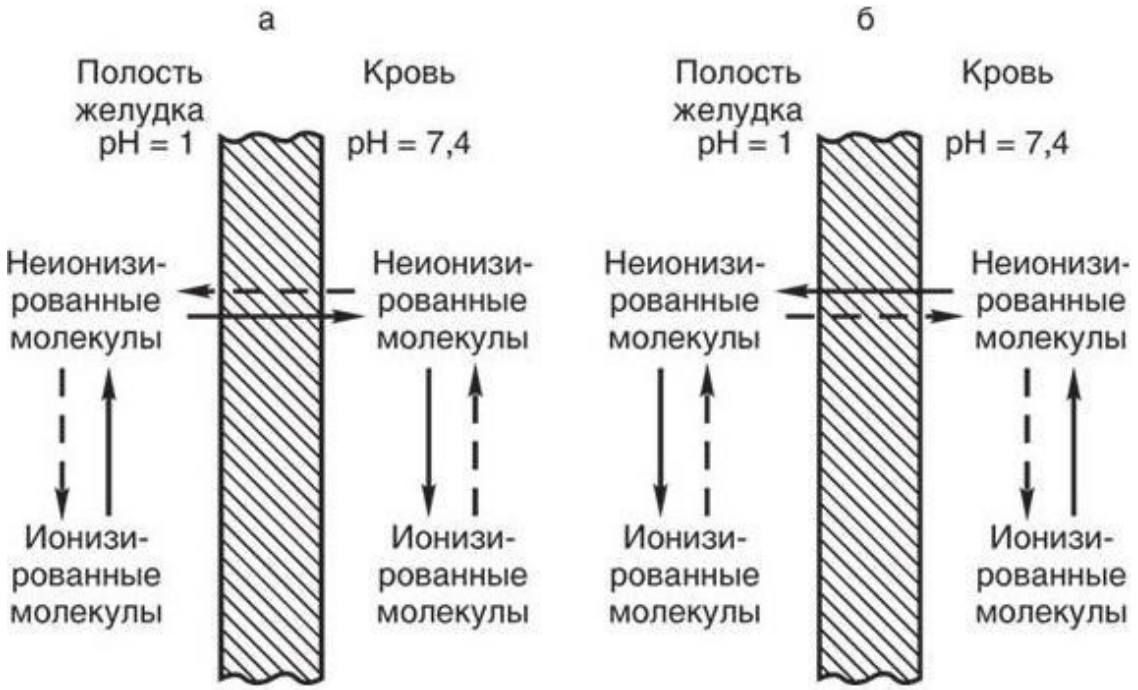


Рис. 2. Направление пассивного (сплошная стрелка) транспорта лекарств кислого (а) и основного (б) характера в зависимости от pH среды по сторонам мембраны (на примере слизистой желудка)

Таковы закономерности проникновения лекарственных веществ через мембраны (барьеры), разделяющие две среды с разными значениями pH.

Различия pH, не столь яркие, как в рассмотренном выше примере, всегда имеются, причем среда в тканях обычно несколько кислее, чем плазма крови.

Кроме рассмотренных выше вариантов проникновения есть и другие, имеющие более частный характер. К ним можно отнести так называемый облегченный транспорт некоторых жизненно важных для клеток веществ (глюкоза, аминокислоты и др.). Для них в мембранах имеются каналы со специфическими белками-переносчиками (пермеазы). Эти белки очень избирательно связываются со своими метаболитами и переносят их внутрь клетки, даже если концентрация их там выше, при этом сами остаются в толще мембраны. Еще более редким способом переноса лекарственных веществ через мембраны является активный транспорт.Онотличается от облегченного тем, что белки-переносчики используют энергию, получаемую при гидролизе АТФ, которая необходима для транспорта веществ против их концентрационного или электрохимического градиента. Активным транспортом переносятся через мембраны аминокислоты, азотистые основания (пурины, пиримидины) и лекарственные вещества, являющиеся их производными.

Еще одним способом трансмембранного переноса является пиноцитоз.Суть его состоит в том, что переносимое вещество контактирует с определенным участком поверхности мембраны и этот участок прогибается внутрь, края углубления смыкаются, образуется пузырек с транспортируемым веществом. Он отшнуровывается от внешней поверхности мембраны и переносится внутрь клетки. С помощью пиноцитоза в клетку поступают некоторые белки, полипептидные гормоны. Вероятно, таким же способом внутрь клетки входят липосомы.

Характеристика различных барьеров будет рассмотрена при описании путей введения лекарств в организм. Здесь же необходимо кратко охарактеризовать два барьера, имеющих более общее значение привведениилекарствалюбымпутем.

Стенка капилляров (гистогематический барьер). Представляет собой липидопористую мембрану, разделяющую сравнительно небольшой внутрисосудистый сектор (плазма крови – в среднем порядка 3,5 л за вычетом форменных элементов крови) от интерстициального – межклеточного – сектора жидкости (в среднем порядка 10,5 л), из которого происходит снабжение клеток всем необходимым.

Внутренняя поверхность капилляров выстлана эндотелиальными клетками, плотно прилегающими друг к другу. Однако в местах контактов имеются щели разного диаметра и сложности, сильно отличающиеся в капиллярах разных тканей (наиболее широкие – в печени). Снаружи эндотелиальная стенка одета слоем цементирующего вещества, в состав которого входит мукополисахарид — *гиалуроновая кислота*. В артериальном (начальном) отделе капилляра давление крови превосходит осмотическое давление интерстициальной жидкости. Именно здесь происходит выход в ткани воды, электролитов и растворенных в плазме веществ (в том числе лекарственных); в венозном отделе капилляра АД резко падает, и осмотическое давление плазмы, обусловленное белками, превосходит таковое в интерстициальном секторе. Здесь поток воды, электролитов и растворенных веществ идет в обратном направлении, т. е. осуществляется всасывание веществ (в том числе лекарственных) и их поступление в венозную кровь.

По сравнению с другими барьерами капиллярная стенка наиболее легко проницаема для лекарств. Липидорастворимые вещества очень быстро диффундируют через мембрану, водорастворимые и ионы – через поры (их общая площадь оценивается в 0,2 % поверхности капилляров) и цементирующее вещество. Через поры проходят вещества с молекулами не крупнее молекулы полисахарида инулина (мол. масса 5000 – 6000). Поэтому в качестве плазмозаменителей используют растворы веществ с большей молекулярной массой (полисахариды, белки и др.). В условиях патологии (гипоксия, воспаление, радиационные поражения и пр.) и под влиянием некоторых ферментов (гиалуронидаза, расщепляющая цементирующую гиалуроновую кислоту) происходит деструкция цементирующего слоя и расхождение эндотелиальных клеток. В этом случае проницаемость капилляров для лекарственных и эндогенных веществ, в том числе крупномолекулярных, резко возрастает.

Таким образом, капиллярные стенки являются основным и легко проходимым барьером на путях распределения лекарств после резорбции, а также при всасывании препаратов из мышцы, подкожной клетчатки. Почти столь же проницаем гематоальвеолярный барьер для лекарств, вводимых в форме тонких аэрозолей.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Этот барьер относится к числу сложнейших в анатомическом и функциональном отношениях. Его проницаемость для лекарств определяет степень их центрального действия и потому представляет особый интерес для фармакологии. Собственно ГЭБ – барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга – пространство очень малого объема. ГЭБ представлен капиллярной стенкой, диффузным основным веществом (мукополисахариды, гликопептиды) и выстилающими ее снаружи клетками и отростками нейроглии – опорной ткани мозга.

В целом ГЭБ ведет себя как типичная липидная мембрана, непроходимая для ионизированных молекул. Даже нейромедиаторы самого мозга (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, ГАМК) не проходят через ГЭБ. При выраженном кислородном голодании, травматическом шоке, черепно-мозговых травмах, воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ для лекарств вообще и тех, что обычно трудно проникают в мозг (например, многих антибиотиков), заметновозрастает.

В ЦНС различают еще два барьера: вещество мозга – спинномозговая жидкость (СМЖ) и СМЖ – кровь. Поэтому субарахноидальное (прямо в СМЖ) введение антибиотиков, не проникающих через ГЭБ, преследует основную цель – воздействовать на инфекцию, гнездящуюся в оболочках, а не ввеществемозга.

Пути введения лекарственных средств

В зависимости от свойств и целей применения лекарственные вещества могут быть введены в организм разными путями. Последние разделяются на энтеральные,т.е.сиспользованием желудочно-кишечного тракта (пероральный, сублингвальный, ректальный пути) и парентеральные, когда лекарство вводят любым способом, минуя желудочно-кишечный тракт. Последние пути целесообразно разделить на инъекционные – с нарушением кожных покровов (подкожный, внутримышечный, внутривенный, субарахноидальный, внутриартериальный, внутрисердечный) и прочие – ингаляционный, накожный, в естественные полости и раневые карманы и т. п. В медицинском обиходе термин «парентеральный» имеет обычно более узкое значение: им обозначают наиболее типичные и широко используемые пути введения – подкожный, внутримышечный и внутривенный. Такое сужение границ термина настолько привычно для врачей, фельдшеров и медицинских сестер, что именно в этом смысле данный термин будет использоваться в дальнейшем тексте учебника.

Характеристика способов введения лекарств в организм больного, требования к реализации назначений и техника введения препаратов должны быть особенно хорошо известны больничным фельдшерам и медицинским сестрам.

Энтеральные пути

Пероральный путь. Наиболее естественный, простой и удобный для больного, он не требует стерилизации лекарств и специально обученного персонала. Однако с точки зрения интересов терапии, особенно при оказании неотложной помощи, он далеко не всегда оказывается лучшим. Иногда он просто неприемлем (нарушение акта глотания, тяжелое или бессознательное состояние больного, упорные рвоты, ранний детский возраст и т. п.). Принятое внутрь лекарство встречает в желудке сильно кислую среду (pH 1,2 – 1,8) и весьма активный протеолитический фермент пепсин. Оно может подвергаться кислотному и ферментативному гидролизу и терять эффективность. К тому же всасывание многих лекарств (закономерности его были описаны выше) сильно варьирует у разных людей и даже у одного и того же больного. Скорость и полнота всасывания зависят также от характера и времени приема пищи: большинство овощей и фруктов несколько снижают кислотность сока, молочные продукты замедляют процесс пищеварения в желудке и эвакуацию из него пищи, смягчают раздражающее действие лекарств на слизистую, могут связывать некоторые препараты в невсасывающиеся комплексы (например, антибиотики тетрациклинового ряда) или, напротив, улучшать всасывание жирорастворимых лекарств. Резорбция препаратов в кишечнике также зависит от времени эвакуации их из желудка (замедляется с возрастом и при патологии).

Таким образом, пероральный прием лекарств (за отдельными исключениями типа ацетилсалициловой кислоты и некоторых других с раздражающим действием на слизистую желудка) целесообразно производить за 30 – 40 мин до еды или спустя 1 – 2 часа после нее. Действие лекарств, принятых внутрь, начинается обычно через 15 – 40 мин. Скорость наступления эффекта зависит от характера лекарства и избранной формы, растворимости в воде, необходимой для распределения по поверхности слизистой, степени дисперсности порошка и распадаемости таблетки. Растворы и тонкие порошки всасываются быстрее, таблетки, капсулы, спансулы, эмульсии – медленнее. Чтобы ускорить резорбцию лекарства и уменьшить раздражение слизистой, таблетки, предназначенные для всасывания в желудке, лучше предварительно измельчить или растворить в воде.

Лекарства, рассчитанные на всасывание в кишечнике (защищенные оболочкой от воздействия кислоты и пепсина), резорбируются в слабощелочной среде (pH 8,0 – 8,5). Там же

всасываются жирорастворимые препараты из масляных растворов (например, витамины D, E, A и др.), но лишь после эмульгирования масла желчными кислотами. Естественно, что при нарушениях образования и выделения желчи их резорбция будет сильно страдать.

После всасывания в желудке и кишечнике лекарственные вещества через систему воротной вены поступают в печень, где частично связываются и обезвреживаются. Лишь пройдя печень, они поступают в общий кровоток, проходя фазы распределения, и начинают действовать. Если к тому же всасывание осуществляется медленно, фармакологический эффект в результате первичного прохождения вещества через печень и частичного обезвреживания может быть резко ослаблен. Поэтому дозировки лекарств при пероральном приеме, как правило, в 2 – 3 раза и более превышают дозы, которые вводятся под кожу или внутримышечно.

Несмотря на все недостатки, пероральный путь остается предпочтительным, если его использованию не препятствуют свойства препарата, состояние больного и цели применения. При этом следует придерживаться простого правила: лекарство должно приниматься в положении сидя или стоя и запиваться $^1/_4$—$^1/_3$ стакана воды. Если состояние больного не позволяет принять ему сидячее положение, препарат нужно предварительно хорошо размельчить (если возможно – растворить) и запить водой малыми глотками, но в достаточном количестве. Необходимо это для того, чтобы избежать задержки порошка или таблетки в пищеводе, предупредить прилипание их к слизистой пищевода и ее повреждение.

Сублингвальный путь. Вследствие очень богатой васкуляризации слизистой рта всасывание лекарства, помещенного под язык, за щеку, на десну, происходит быстро. Естественно, что препараты, назначенные таким способом, не подвергаются воздействию основных пищеварительных ферментов и соляной кислоты. И наконец, резорбция осуществляется в систему верхней полой вены, в результате чего лекарства поступают в общий кровоток, минуя печень. Они действуют быстрее и сильнее, чем при пероральном приеме. Таким путем вводят некоторые сосудорасширяющие вещества, в частности антиангинальные (нитроглицерин, валидол и др.), когда необходимо получить очень быстрый эффект, стероидные гормоны и их дериваты, гонадотропины и некоторые другие средства, число которых в общем невелико. Сублингвально используются легкорастворимые таблетки, растворы (обычно на кусочке сахара), рассасывающиеся пленки (на десну). Раздражающее действие лекарств и неприятный вкус служат серьезным ограничением к более широкой реализации этого пути.

Ректальный путь. К нему прибегают в тех случаях, когда пероральный путь недоступен или нужно воздействовать местно на слизистую прямой кишки. Из нее лекарства довольно быстро всасываются в венозную сеть бассейна нижней полой вены, и примерно 50 % дозы поступает в общий кровоток в обход печени. Поэтому сила действия лекарств при ректальном введении немного выше (на $^1/_4$—$^1/_3$), чем при пероральном приеме. Если препарат применяется в растворе, объем лечебной клизмы не должен превышать 50 – 100 мл для взрослого. При введении ректальным путем раздражающих веществ (хлоралгидрат и др.) раствор предварительно смешивают с равным количеством крахмальной слизи. Ректальный путь иногда используют для питания тяжелобольных (после операций на пищеводе, желудке, кишечнике, при перитоните, бессознательном состоянии больного, упорных рвотах и т. п.) и в борьбе с обезвоживанием. В этих случаях прибегают к капельным клизмам объемом до 1 – 1,5 л в сутки и более. Необходимо учитывать, что прямая кишка не вырабатывает пищеварительных ферментов и в ней всасываются только вода, соли, глюкоза, аминокислоты и низкомолекулярные пептиды.

Для прямого воздействия на слизистую прямой кишки (трещины, геморрой и пр.) и параректальную клетчатку препараты вводят в ректальных свечах, при этом всасывание идет гораздо медленнее, чем из растворов, и это обеспечивает более длительный местный эффект.

Парентеральные пути

В группе парентеральных путей наиболее часто используют подкожный, внутримышечный и внутривенный (табл. 2). Благодаря быстрому наступлению эффекта эти три способа предпочтительны при оказании неотложной помощи; к ним прибегают при назначении лекарств, не всасывающихся или разрушающихся в желудочно-кишечном тракте (инсулин, миорелаксанты, бензилпенициллин, аминогликозиды и ряд других антибиотиков и пр.). В вену вводят средства для внутривенного наркоза, обезболивающие, противосудорожные, сосудорасширяющие и другие вещества.

Помимо обязательной стерильности самих препаратов и владения техникой инъекций, необходимо строго выполнять ужесточившиеся требования к стерилизации шприцов, систем для капельного вливания в вену растворов либо пользоваться одноразовыми инструментами. Причины ужесточения общеизвестны: угроза заражения вирусами гепатита, СПИДа, полирезистентными штаммами микробов.

Таблица 2

Характеристика подкожного, внутримышечного и внутривенного путей введения лекарственных веществ

Показатель	Подкожный путь	Внутримышечный путь	Внутривенный путь
Скорость наступления эффекта	Для большинства лекарств, вводимых в водных растворах, через 10—15 мин		Максимальная, часто в момент инъекции
Длительность действия	Меньше, чем при пероральном приеме		Меньше, чем при подкожном и внутримышечном введении
Сила действия лекарства	В среднем в 2—3 раза выше, чем при пероральном приеме той же дозы		В среднем в 5—10 раз выше, чем при пероральном приеме
Стерильность препарата и асептичность процедуры	Строго обязательны		Строго обязательны
Растворитель	Вода, редко нейтральное масло	Вода, нейтральное масло	Только вода, в исключительных случаях ультраэмульсии заводского изготовления
Растворимость препарата	Обязательна	Не обязательна, можно вводить взвеси	Строго обязательна
Отсутствие раздражающего действия	Обязательно	Всегда желательно, иначе инъекции болезненны, возможны асептические абсцессы	Желательно, иногда игнорируется, тогда вену «промывают» теплым физиологическим раствором
Изотоничность (изоосмотичность) раствора	Обязательна, резко гипо- и гипертонические растворы вызывают некрозы ткани		Не обязательна, если вводятся небольшие объемы раствора (до 20—40 мл)

Поскольку основные характеристики этих путей даны в таблице 2 (ее нужно внимательно изучить), можно обойтись лишь краткими комментариями и сведениями, не отраженными в ней.

Внутримышечный путь. Введение этим способом менее болезненно, чем инъекция в подкожную клетчатку. Наиболее быстро резорбция идет из дельтовидной мышцы плеча, чаще же в практике ее делают в наружный верхний квадрант ягодичной мышцы (она более объемна, что важно при многократных инъекциях). При введении масляных растворов или взвесей необходимо предварительно убедиться, что игла не попала в сосуд. В противном

случае возможна эмболия сосудов с тяжелыми последствиями. Всасывание можно ускорить наложением грелки или, напротив, замедлить пузырем со льдом.

Подкожный путь. Его обычно используют при оказании неотложной помощи на месте катастрофы для инъекций обезболивающих, сосудосуживающих, психоседативных средств, противостолбнячной сыворотки и т. п. Это обычный путь для введения инсулина. В медицине катастроф могут использоваться шприц-тюбики одноразового применения. Для массовой вакцинации в короткие сроки созданы безыгольные инъекторы, которые за счет высокого давления, создаваемого в приборе, позволяют вводить вакцину без нарушения кожного покрова. Эта процедура весьма болезненна.

Лекарственные вещества быстрее всасываются из подкожной клетчатки передней стенки живота, шеи и плеча. В критических случаях, когда внутривенный путь уже задействован или труднодоступен (обширные ожоги), подкожный способ используют для борьбы с обезвоживанием, электролитным и щелочно-кислотным дисбалансом, для парентерального питания. Производят длительное капельное вливание в подкожную клетчатку (места инъекций чередуют), скорость которого должна соответствовать скорости всасывания раствора. За сутки таким путем удается ввести до 1,5 – 2 л раствора. Скорость резорбции можно существенно повысить добавлением во вливаемую жидкость препарата гиалуронидазы *(лидазы)*. Растворы (солей, глюкозы, аминокислот) обязательно должны быть изотоническими.

Внутривенный путь. Таким путем обеспечивается наиболее быстрое и полное воздействие лекарственного вещества на организм. Вместе с тем этот путь требует особой ответственности, чисто практической умелости, осторожности и знания свойств вводимого препарата. Здесь в короткий срок достигаются максимальные (пиковые) концентрации вещества в сердце, высокие – в ЦНС, лишь затем происходит его распределение в организме. Поэтому во избежание токсического эффекта инъекции ядовитых и сильнодействующих лекарств следует производить медленно (2 – 4 мл/мин) в зависимости от фармакологических свойств препарата после предварительного разведения ампульного раствора (обычно 1 – 2 мл) раствором натрия хлорида или глюкозы. Недопустимо наличие в шприце пузырьков воздуха в связи с опасной для жизни воздушной эмболией. К некоторым препаратам может наблюдаться *сенсибилизация* (т. е. они стали для больного аллергенами) или генетически обусловленная повышенная чувствительность *(идиосинкразия)*. Помимо предварительного опроса больного и его близких, проведения внутрикожных проб часто требуется отказ от некоторых препаратов (новокаин, пенициллины и др.). Идиосинкразия вызывает молниеносное развитие токсических реакций, предсказать которые невозможно. Поэтому инъекции особо опасных в этом отношении веществ (йодсодержащие рентгенконтрастные препараты, хинин и др.) производят в два этапа: вначале вводят пробную дозу (не более $^1/_{10}$ общей) и, убедившись в достаточной переносимости препарата, через 3 – 5 мин инъецируют остальное количество.

Введение лекарств в вену должно выполняться врачом или под его наблюдением при постоянном контроле за реакцией пациента. Если установлена система для вливания, то введение дополнительных лекарств производят через нее. Иногда для инъекций используют постоянный (на несколько дней) внутривенный катетер, который в интервалах между введениями заполняют слабым раствором гепарина и затыкают стерильной пробкой. Для внутривенных инъекций пользуются тонкими иглами и всячески избегают просачивания крови в ткани, что может привести к раздражению и даже некрозу паравенозной клетчатки, воспалению вены (флебиту).

Некоторые вещества оказывают на стенку вены раздражающее действие. Их следует предварительно сильно развести в растворе для вливания (солевом, глюкозы) и вводить капельно. Для осуществления капельных внутривенных вливаний существуют специальные

системы разового пользования, которые снабжены капельницами с затворами, позволяющими регулировать скорость вливания (обычная – 20 – 60 капель в мин, что соответствует примерно 1 – 3 мл/мин). Для медленного введения в вену более концентрированных растворов иногда используют также специальные аппараты – инфузаторы, позволяющие производить длительное введение раствора препарата со строго постоянной заданной скоростью.

Внутриартериальный путь. Требования к лекарствам, вводимым внутриартериально, в полость левого желудочка сердца, субарахноидально и в губчатое вещество кости, в общем совпадают с теми, которые предъявляются к препаратам, назначаемым в вену.

К введению лекарств в артерию прибегают со специальными целями, когда необходимо создать в снабжаемой ею ткани, органе большую концентрацию препарата (например, антибиотика, противоопухолевого средства и др.). Достигнуть подобных концентраций вещества в органе при иных путях введения вследствие побочных реакций невозможно. В артерию вводят также сосудорасширяющие средства при обморожениях, эндартериите, с целью рентгеновского исследования регионарных сосудов и в ряде других случаев.

Следует иметь в виду, что стенки артерий, в отличие от венозных, содержат значительные количества связанных катехоламинов (норадреналин, адреналин), которые при введении веществ с раздражающими свойствами могут освобождаться и вызвать стойкий спазм сосуда с некрозом снабжаемой ткани. Внутриартериальные инъекции осуществляет только врач, как правило, хирург.

Внутрикостный путь. По скорости распределения вещества в организме этот путь приближается к внутривенному (недопустимо введение взвесей, масляных растворов, пузырьков воздуха). Используют его иногда в травматологии для регионарного обезболивания конечности (введение местного анестетика в эпифиз кости и наложение жгута выше места введения). Этим приемом пользуются довольно редко, гораздо чаще к внутрикостному введению лекарств, плазмозамещающих жидкостей и даже крови прибегают вынужденно при обширных ожогах, в том числе у детей (введение в пяточную кость). Пункция кости весьма болезненна и требует местного обезболивания по ходу иглы. Последняя может оставляться в кости для повторных вливаний, для чего ее заполняют раствором гепарина и закрывают пробкой.

Внутрисердечный путь. Такой способ введения лекарств (как правило, адреналина) практикуется лишь в одном случае – при экстренной терапии остановки сердца. Инъекцию производят в полость левого желудочка и сопровождают массажем сердца. Задача – восстановить работу синоаурикулярного узла, ведущего ритм, – достигается «проталкиванием» препарата в коронарные сосуды, для чего и необходим массаж.

Субарахноидальный путь. Его используют для введения в спинномозговой канал с проколом оболочек мозга местных анестетиков или морфиноподобных аналгетиков (спинномозговая анестезия), а также при химиотерапии менингитов – инфекций, гнездящихся в мозговых оболочках и труднодоступных для препаратов (пенициллины, аминогликозиды и др.), вводимых другими способами. Инъекции обычно делают на уровне нижних грудных – верхних поясничных позвонков. Процедура достаточно деликатная технически и производится опытным анестезиологом или хирургом. Если количество вводимого раствора превышает 1 мл, через иглу предварительно выпускают такой же объем спинномозговой жидкости. Для пункций целесообразно применять тонкие иглы, так как отверстие в твердой мозговой оболочке плохо затягивается и через него сочится в ткани ликвор. Это вызывает изменение внутричерепного давления и тяжелые головные боли.

Близок к нему по технике **эпидуральный способ** введения лекарств, когда игла вводится в спинномозговой канал, но твердая оболочка спинного мозга не прокалывается. Таким путем для анестезии корешков спинного мозга обычно вводятся растворы местных анестетиков (лидокаин и др.) для надежного обезболивания органов, тканей ниже уровня

инъекции в послеоперационном периоде и в других случаях. Через иглу в эпидуральное пространство может вводиться тонкий катетер, и вливание раствора анестетика повторяют по мере необходимости.

Все инъекционные способы введения лекарственных веществ требуют не только стерильности препаратов и инструментария, но и максимального соблюдения всех требований асептики при выполнении, казалось бы, даже простых процедур.

Ингаляционный путь. Этим путем пользуются в хирургии для ингаляционного наркоза, но значительно чаще его используют для воздействия на мускулатуру бронхов при астме, для лечения нагноительных процессов в бронхах и легких, воспаления слизистой трахеи, глотки, проведения кислородотерапии. Ингаляции лекарств производят с помощью специальной аппаратуры (от простейших спрей-баллончиков для самостоятельного применения больным до стационарных аппаратов). С током воздуха в дыхательные пути поступают лекарственные вещества в виде газов (кислород, закись азота и пр.), паров (эфира, фторотана, эфирных масел из растительного сырья и т. п.) или аэрозолей. Последние, пожалуй, по частоте применения доминируют. Глубина их проникновения в дыхательные пути во многом зависит от размеров частиц. Частицы величиной 0,5 – 5 мкм легко проникают в бронхиолы и легочную ткань и оказывают максимальный эффект на этот отдел дыхательного тракта (разумеется, при активном их вдыхании). Они являются оптимальными для купирования приступов бронхоспазма. Более крупные частицы (от 5 до 20 мкм) оседают в бронхах – в форме таких аэрозолей целесообразно использовать антибиотики и другие химиотерапевтические средства при лечении инфицированных очагов воспаления (бронхиты, бронхоэктатическая болезнь и пр.). При дальнейшем увеличении размеров частиц они оседают на слизистой трахеи и верхних дыхательных путей, поэтому такие аэрозоли (частицы 20 – 50 мкм) более выгодны при трахеитах, ларингитах, ангинах. Конечно, для воздействия на слизистую носоглотки и полости рта, трахею можно использовать и тонкие аэрозоли, но в этом случае они не должны вдыхаться больным во время ингаляции.

Как известно, в легких осуществляется очень тесный контакт вдыхаемого воздуха с кровью. Если учесть к тому же огромную альвеолярную поверхность (150 – 200 кв. м у взрослого), станет понятной быстрота резорбции лекарств, вводимых ингаляционным путем. Это прежде всего относится к газам, парам и очень тонким аэрозолям (менее 1 мкм), которые сразу же проникают в альвеолы. Некоторые лекарственные вещества (например, гепарин, кромолин, беклометазон и др.) могут сорбироваться эпителием бронхиол и легких, накапливаться там и действовать длительно, другие частично подвергаются обезвреживанию.

Накожный способ. Кожа представляет собой, пожалуй, наиболее сложный барьер, отделяющий внутреннюю среду человека от внешней, часто неблагоприятной и агрессивной. Как орган она выполняет и ряд других функций (теплообмена, выделения, дыхания), рассмотрение которых выходит за рамки темы. Внешний эпидермальный слой кожи состоит из многочисленных ороговевших клеток, связанных цементирующим веществом, в состав которого входят гиалуроновая и хондроитинсерные кислоты. Фермент гиалуронидаза *(лидаза)* способен вызывать деполимеризацию гиалуроновой кислоты и увеличивать проницаемость кожи для химических агентов. Эпидермальные клетки содержат значительные количества липидов и белок кератин. Последний очень устойчив к действию ферментов, слабых кислот, нерастворим в воде, спирте, эфире, но гидролизуется щелочами. Поэтому щелочные растворы довольно легко вызывают размягчение кожи. Подлежащий дермальный слой очень богат капиллярами, может рассматриваться как пористая мембрана, не представляющая препятствия для проникновения лекарств.

Поверхность кожи покрыта очень тонкой (7 – 10 мкм) пленкой липидо-водной эмульсии, представляющей собой комбинацию секретов сальных и потовых желез (эфиры холестерина, триглицериды жирных кислот, вода, соли, азотистые шлаки обмена). Анатомиче-

ская связь глубоких слоев кожи с поверхностью осуществляется через потовые и сальные железы, где барьер истончается до однослойного эпителия, и через волосяные фолликулы.

Кожа в целом ведет себя как более или менее (в железах) мощная липидная мембрана. Гидрофильные вещества (сахара, ионы и др.) не всасываются кожей и действуют поверхностно (это относится и к большинству антисептических веществ, антибиотиков). Липофильные вещества (спирт, стероидные гормоны, анестезин и пр.) проникают пропорционально их растворимости в жирах, но медленно.

Всасывание лекарств через поврежденную кожу (мацерация, пролежни, трещины, ожоги, механические повреждения и т. п.) резко усиливается.

Проникающая способность во многом зависит от характера основы, на которой приготовлено лекарство. Из масляных основ ближе по составу к кожному салу человека стоят ланолин, свиной жир, спермацет. На их основе мази, линименты (особенно с щелочным компонентом), гели, различные кремы обладают большей проникающей способностью. Очень активно лекарства всасываются, если они приготовлены на универсальном растворителе – диметилсульфоксиде. К тому же сам он обладает заметным противовоспалительным, противоаллергическим и антимикробным действием.

Мази, наложенные на очаг острого воспаления, препятствуют оттоку экссудата, потоотделению, повышают местную температуру, расширяют сосуды дермального слоя кожи и обостряют воспаление подобно своеобразному компрессу. Поэтому жирные мази не применяются при остром воспалении и мокнущих процессах. Они показаны при хроническом воспалении, где оказывают разрешающее (рассасывающее) действие.

Следует принимать в расчет, что в разных участках тела кожный барьер неодинаково прочен и меняется с возрастом. У детей, особенно раннего возраста, кожа более тонкая и нежная, липидорастворимые вещества всасываются через нее гораздо легче и могут вызвать нежелательные общие реакции (например, мази, содержащие стероидные противовоспалительные средства). Активное втирание способствует проникновению лекарства в глубокие слои кожи и его всасыванию. Препараты, растворимые в воде, и суспензии (болтушки) практически не всасываются через неповрежденную кожу и оседают на ней после испарения жидкости, оказывая охлаждающий эффект. Именно такие формы предпочтительны при острых воспалительных процессах, как и эмульсии, гели.

Интраназальный и конъюнктивальный пути. Слизистая носа выстлана однослойным эпителием и богато васкуляризована, что обеспечивает высокую проникающую способность для лекарств. Чаще всего они вводятся в виде капель, реже – мазей, эмульсий. Этот путь обычно используют для местного воздействия при насморке. Следует иметь в виду, что входящие в такие капли сосудосуживающие вещества вызывают при многократном закапывании стойкий спазм сосудов подслизистой с последующей атрофией, высушиванием (истончение эпителия, нарушение секреторной функции) и ослаблением его естественной барьерной функции, способности противостоять инфицированию (особенно легко – у детей). Поэтому применять сосудосуживающие вещества интраназально можно лишь кратковременно на пике воспаления: не более 2 – 3 дней – у детей (не злоупотребляя частотой закапывания) и не более недели – у взрослых.

Введение лекарств в конъюнктивальный мешок в форме растворов (в виде капель), мазей, глазных пленок используется только для местной терапии. Обычные цели: лечение глаукомы (нарушение оттока внутриглазной жидкости с повышением давления, распирающими болями, постепенным развитием слепоты), рассасывающая терапия при начинающейся катаракте, местная противовоспалительная и противомикробная терапия при конъюнктивитах, лечение травм глаза, трахомы и др. Это практически предопределяет и выбор лекарственных средств.

Как известно, роговая оболочка глаза лишена сосудов, а наружные слои эпителия формируют липидный барьер. Повреждение эпителия ведет к утрате барьерной функции, и в переднюю камеру глаза начинают свободно проникать водорастворимые вещества и ионы. Зная pH влаги передней камеры (порядка 7,5 – 7,6) и меняя кислотность глазных капель, можно ускорить или замедлить всасывание лекарственных веществ. Разумеется, изменение pH глазных капель должно быть в границах, не вызывающих раздражения глаза. Это требование относится и к самим лекарственным веществам. В последние годы получили распространение при лечении глаукомы глазные пленки (пластинки), закладываемые за веко. Рассасывание их с освобождением препарата идет медленно с довольно постоянной скоростью.

При использовании глазных капель нужно иметь в виду, что конъюнктивальный мешок не вмещает более двух капель, остальное скатывается наружу или в слезный канал. Закапывание производят под нижнее веко (для этого оно оттягивается), при этом взгляд обращается вверх, после чего веки смыкают на 2 – 3 мин. Все назначения делает врач-офтальмолог (лишь капли сульфацила натрия можно рассматривать как домашнее средство до обращения к специалисту). По назначению врача применяют и так называемые глазные ванночки, с помощью которых промывают конъюнктивальный мешок при воспалении.

Другие пути введения лекарственных веществ. Рассмотренные выше пути введения лекарственных веществ являются типичными, т. е. наиболее часто используемыми. Но ими не исчерпываются возможные способы. При наличии соответствующих показаний лекарства могут вводиться в суставную сумку, в плевральную, перитонеальную и в гайморовые полости, в полость мочевого пузыря и матки. Эти способы можно рассматривать как узкоспециальные. Выполняются они врачами, практикующими в соответствующих областях медицины, и их рассмотрение в настоящем учебнике излишне.

Распределение лекарств в организме

По мере всасывания в кровь лекарственные вещества подвергаются неодинаковому и часто сложному распределению в средах, органах и тканях, что значительно влияет на направленность, силу и длительность действия, на их токсичность.

Изучение закономерностей распределения – важный раздел фармакокинетики, в конкретном исследовании которой принимают участие и клинические фармакологи. Это весьма специальная область знаний, она располагает своими (химическими и иными) методами, математическим аппаратом, что выходит за рамки настоящего учебника. Поэтому в данном разделе главы будут кратко рассмотрены лишь самые общие закономерности распределения лекарственных веществ в организме больного.

1. После всасывания многие *лекарства неспецифически и обратимо связываются белками плазмы*, в основном – альбуминами. При этом разные препараты могут конкурировать друг с другом за одни и те же зоны связывания на поверхности белка (вещества кислого характера – за свои зоны, основного – за свои) и вытеснять друг друга. Степень связывания сильно варьирует для разных веществ даже одного и того же класса (например, в ряду барбитуратов она составляет от 5 – 15 до 90 % всего содержания в крови). Высокий процент связывания характерен для гидрокортизона и его аналогов, полусинтетических пенициллинов и ряда других антибиотиков, некоторых противовоспалительных средств и т. п.

Связанные белками фракции лекарства не проникают в ткани и фактически лишены фармакологического действия. Способностью проникать в ткани и действовать обладает лишь свободная фракция препарата в плазме. Связывающая способность крови значительно падает при белковом голодании, заболеваниях печени, обширных ожогах, с возрастом, при возмещении кровопотери безбелковыми жидкостями. В результате увеличение доли несвязанных препаратов их активность заметно возрастает вплоть до развития опасных эффектов.

2. Между свободной фракцией препарата и фракцией, связанной белками, поддерживается динамическое равновесие: по мере выхода свободного вещества в ткани его количество восполняется за счет ранее связанного белками. *Свободная фракция препарата* диффундирует из сосудистого русла и подвергается распределению в водной фазе организма. Общий объем водной фазы велик и составляет примерно 70 % массы тела (уменьшается при ожирении и в старческом возрасте). Она включает три сектора: внутрисосудистый – 5 % массы тела, интерстициальный (межклеточный) – 15 % и внутриклеточный – 50 %.

При внутривенном введении распределение лекарства происходит в два этапа: а) содержание препарата в крови быстро достигает пиковых концентраций, и он прежде всего поступает в богато васкуляризованные ткани (сердце, мозг, легкие, почки), которые принимают на себя первый фармакологический (и токсический) «удар» препарата. Этот этап распределения нельзя не учитывать при введении сильнодействующих лекарств – опасность быстрых инъекций их очевидна; б) в течение последующих 6 – 10 мин после инъекции происходит перераспределение лекарств по всей водной фазе, включая органы с замедленным кровотоком (скелетные мышцы, подкожная клетчатка и др.). Концентрация препарата в тканях выравнивается.

При подкожном и внутримышечном введении (тем более при приеме внутрь) первая фаза выражена слабо или отсутствует – резорбция и распределение идут параллельно.

3. Дальнейшее распределение лекарства зависит от его липофильности и сродства к определенным тканям. Вещества с высокой липофильностью в большей или меньшей мере *поглощаются жировой тканью, создавая в ней депо*, которое отдает препарат по мере его инактивации и выделения и снижения концентрации в крови (например, до 70 % тиопентала, введенного в вену, затем обнаруживается в жировой ткани и медленно возвращается в кровь, обусловливая посленаркозную депрессию). Некоторые лекарства обладают избирательным химическим сродством к тем или иным органам (тканям) и способны создавать *органный резерв* и оказывать свое действие, когда концентрация в крови уже стала исчезающе малой.

Превращения лекарственных веществ в организме (биотрансформация лекарств)

Проблеме биотрансформации лекарственных веществ, ядов и вообще чужеродных химических факторов среды (ксенобиотиков) сейчас придают огромное значение не только фармакологи, но и токсикологи, онкологи, профпатологи, гигиенисты. Стремительно нарастающее загрязнение внешней среды придало этой проблеме острый и поистине глобальный характер.

Стратегическое значение биотрансформации состоит в переводе чужеродного и потенциально опасного для организма вещества в достаточно водорастворимое, чтобы быстрее вывести его с мочой (основной путь), желчью, потом. Эта цель достигается переводом молекул лекарств в более полярные, более ионизированные, менее липофильные, хуже связывающиеся с белками плазмы и тканей, хуже проникающие через биологические барьеры, нереабсорбирующиеся в почках и кишечнике. Эти задачи не всегда решаются системами биотрансформации в полной мере. Процесс осуществляется ферментативным путем, для чего используются системы, сложившиеся в процессе эволюции для обезвреживания вредных или бесполезных компонентов пищи и ненужных метаболитов. Организм специально ничего «не изобретает» для инактивации лекарств.

Биотрансформация лекарств почти исключительно (на 90 – 95 %) протекает в эпителиальных клетках печени (в их микросомальном аппарате, содержащем наборы ферментов). Остальные количества инактивируются в тканях желудочно-кишечного тракта, легких, коже

и плазме крови. Какое-то количество лекарственных веществ (для разных – очень разное) выводится из организма в неизменном виде.

В значительно упрощенном виде можно привести следующие типовые процессы биотрансформации лекарств.

1. *Окисление* – один из наиболее характерных и частых путей инактивации препаратов. Реакции окисления осуществляются в гепатоцитах системой микросомальных ферментов ***оксидаз*** (основной представитель – цитохром Р-450), имеющих очень низкую субстратную специфичность. Окисляющие ферменты чаще «атакуют» боковые цепочки молекул. Отнятие водорода (суть окисления) может сопровождаться присоединением к конечному углероду различных радикалов. Для некоторых эндогенных веществ (медиаторы, гормоны и др.) предусмотрены специфические ферменты, например моноаминоксидаза для катехоламинов и серотонина, гистаминаза для гистамина, инсулиназа для инсулина ит.п.

2. *Восстановление* – сравнительно редкий путь превращения. Он характерен, в частности, для гормонов стероидной структуры и их аналогов. Восстановлению в аминосоединения подвергаются также некоторые нитраты.

3. *Гидролиз* – очень важный путь инактивации сложных эфиров и амидов, к которым относятся многие лекарственные вещества. В процессе гидролиза происходит расщепление сложной эфирной связи или (труднее) амидной с присоединением воды. Ферменты, катализирующие этот гидролиз, – эстеразы – имеют большую или меньшую субстратную специфичность. Активность амидаз (пептидаз) гораздо ниже.

4. *Конъюгация* – связывание лекарственного вещества с каким-либо гидрофильным метаболитом, присутствующим в организме. Соединения, с которыми идет конъюгация, предварительно активируются (за счет АТФ образуется макроэргическая связь) в биохимических реакциях. Процесс протекает в микросомах печени. Типичными реакциями конъюгации является связывание с уксусной кислотой (ацетилирование), с глюкуроновой кислотой, с сульфатом, глицином, метилирование по азоту, сере.

Индивидуальная скорость биотрансформации одних и тех же препаратов может различатьсяв6иболее раз у людей со здоровой печенью. Это практически очень важно знать при назначении терапии, требующей достаточно строгого уровня данного препарата в крови (например, некоторых противотуберкулезных, противомалярийных, противоэпилептических средств и т. п.). Этот показатель предварительно определяют, так как одна и та же доза у одного больного может оказаться недостаточной и не дать лечебного эффекта, у другого – избыточной и вызвать серьезное осложнение. Соответственно больных делят на «сильных» («быстрых») инактиваторов и «слабых» («медленных») инактиваторов.

Процессы обезвреживания сильно страдают у больных с патологией печени (острые и хронические гепатиты, цирроз и пр.). Длительность действия лекарства у них начинает определяться одним фактором – скоростью выведения неизмененного вещества из организма. При обычных (часто стандартных, «по инструкциям») схемах приема и дозах у них легко возникает задержка (*кумуляция*) препарата с развитием избыточных фармакологических и токсических реакций.

При пероральном применении лекарственное вещество начинает подвергаться биотрансформации уже в кишечнике и при первом прохождении через печень, т. е. до попадания в системный кровоток. Этот этап биотрансформации определяется как *пресистемный метаболизм*, или *метаболизм* первого прохождения. Выраженный пресистемный метаболизм может существенно ослабить фармакологический эффект лекарства, снижая его биодоступность. *Биодоступность* (*биоусвояемость*) характеризуется долей лекарственного вещества от введенной дозы, которая поступает в системный кровоток в активной форме.

Биодоступность зависит не только от метаболизма первого прохождения, но и от свойств лекарственной формы, скорости всасывания, условий, влияющих на абсорбцию

лекарственного вещества из ЖКТ. При пероральном введении биодоступность может быть самой различной (от 0 до 100 %), при внутривенном – составляется 100 %, при внутримышечном и подкожном – приближается к полной.

Так как специфичность обезвреживающих систем невелика, многие лекарства могут конкурировать друг с другом за общий путь биотрансформации, оказывая тем самым взаимное влияние на силу и длительность фармакологического эффекта.

Наконец, в процессе лечения, особенно длительного, легко развивается *биохимическая адаптация* организма в ответ на долгое присутствие во внутренней среде чужеродного химического фактора. Эта адаптация состоит в усиленной выработке новых порций ферментов данного типа трансформации — *индукции ферментов*. В результате адаптации скорость обезвреживания данного лекарства (а также других, инактивируемых по этому пути) может возрасти в 2 – 4 и более раз. При этом снижается и укорачивается лечебный эффект. Наиболее сильными индукторами являются лекарства с высокой липофильностью (типичный пример – фенобарбитал).

Все перечисленные закономерности биотрансформации лекарственных веществ должны приниматься во внимание при определении доз и режима лечения как одним препаратом, так и особенно при комбинированной терапии.

Пути и механизмы выведения (экскреции) лекарственных веществ

Лекарственные вещества и их метаболиты могут покидать организм различными путями: через кишечник с калом, выдыхаемым воздухом, секретом потовых и сальных желез кожи, бронхиальных желез, однако решающая роль в процессе экскреции принадлежит почкам. Значение имеют все три механизма мочеобразования: клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция.

Процесс *пассивной ультрафильтрации лекарств* осуществляется в клубочках нефронов. При этом в первичную мочу поступают из протекающей крови вещества с молекулярной массой не более 5000. Фракции лекарств, связанные в крови с белками, не фильтруются. Скорость ультрафильтрации зависит от кровообращения в почках (падает при резком снижении АД, спазме почечных сосудов), она пропорциональна концентрации не связанного белками препарата в плазме крови.

Активная секреция лекарственных веществ осуществляется в начальных (проксимальных) отделах канальцев. Здесь существуют два раздельных механизма активного транспорта ионизированных молекул лекарств через канальцевый эпителий в первичную мочу: один – для катионов (групповой), другой – для анионов (также групповой). Секреция обеспечивается специальным транспортным механизмом в клетках эпителия и идет с затратой энергии. В процессе секреции выводятся не только свободные фракции лекарственного вещества в плазме, но и происходит «отбор» его молекул, сорбированных на белках крови. Препараты с одинаковым зарядом молекул могут конкурировать друг с другом за механизм секреции в эпителиальных клетках.

Процесс *пассивной реабсорбции лекарств* происходит в конечных (дистальных) участках почечных канальцев. Он имеет обратную двум предыдущим направленность: часть профильтрованного в клубочках лекарственного вещества (и его метаболитов) всасывается обратно в кровь. Поскольку движение веществ происходит за счет пассивной диффузии, через липидные мембраны канальцевого эпителия реабсорбируются лишь недиссоциированные липидотропные молекулы слабых кислот и оснований, а также нейтральные вещества типа этилового спирта. Степень реабсорбции лекарств зависит от pH мочи. Как известно, этот показатель в норме колеблется в довольно широких пределах (от 4 до 8),

зависит от характера пищи и общего состояния обмена в данный момент, но чаще моча имеет кислый характер, что обусловлено гомеостатической функцией почек по выведению избытка кислых валентностей.

Постепенное подкисление мочи идет на всем протяжении канальцев, но особенно интенсивно – в их дистальных участках, где происходит секреция ионов водорода в обмен на реабсорбцию натрия. Именно здесь моча приобретает отчетливо кислую реакцию, а профильтрованные лекарства – слабые кислоты (барбитураты, сульфаниламиды, бензодиазепины и др.) – в значительном проценте переходят в недиссоциированную липидорастворимую форму и реабсорбируются обратно в кровь («почечный кругооборот лекарств»). Напротив, слабые основания (алкалоиды – морфин и его аналоги, атропин, хинин и др.) претерпевают дополнительную диссоциацию, и их выведение с кислой мочой возрастает.

Отсюда создается реальная возможность корректировать скорость экскреции лекарств путем изменения pH мочи, что особенно важно при появлении первых признаков передозировки и при отравлениях. Искусственно подщелачивая мочу приемом натрия бикарбоната и других щелочных соединений, удается резко (иногда в 5 – 10 раз) увеличить скорость выведения лекарств – слабых кислот. При отравлении алкалоидами, напротив, мочу «подкисляют» назначением хлорида аммония, фосфатов. Процесс реабсорбции воды и растворенных компонентов резко тормозится при применении мочегонных, что используется для лечения отравлений и передозировок лекарств: в вену вводят значительный объем солевого раствора (гемодилюция), параллельно применяя сильное мочегонное.

Выведение лекарственных веществ и их метаболитов резко страдает у больных с недостаточностью функции почек. В подобных условиях лекарства накапливаются в организме и при обычных дозах приводят к передозировке со всеми нежелательными эффектами. Это положение должно учитываться при определении дозировок и режима приема лекарств. Предпочтительными являются те препараты, которые в максимальной степени подвергаются обезвреживанию в печени и при этом не образуют активных метаболитов.

Выведение лекарств кишечником не имеет практического значения. Таким путем выводятся в основном препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ (некоторые антибиотики и др.). Они используются преимущественно для воздействия на микрофлору кишечника. В условиях недостаточности почек значение энтерального пути выведения лекарств может возрастать, но ненамного. Хотя объемы секретов в ЖКТ впечатляют (1,5 л слюны, до 3 л желудочного сока, 0,5 л желчи, порядка 2 л кишечного сока), количество воды, выделяемой с калом, невелико. Лекарственные вещества циркулируют в ЖКТ в полном соответствии с описанными выше закономерностями, определяемыми степенью ионизации их молекул и pH среды (слабощелочная слюна, очень кислый желудочный сок и умеренно щелочной – кишечный). Лекарства резорбируются в одном отделе ЖКТ, затем секретируются, вновь резорбируются. Реальное значение имеет способность печени экскретировать с желчью большинство лекарств, но препараты – слабые основания – затем возвращаются в кровь *(печеночно-кишечный кругооборот)*, слабые кислоты всасываются менее активно, но длина тонкого кишечника позволяет и им резорбироваться. Печеночные клетки могут секретировать в желчь сильные кислоты и основания, которые затем не резорбируются в кишечнике и выводятся с калом. Если вторичное всасывание лекарства задержать (адсорбенты, солевые слабительные), энтеральное выведение его возрастает.

Процесс освобождения организма от лекарственного вещества в результате инактивации и выведения обозначается термином элиминация. Для неискушенных в тонкостях фармакокинетики медиков наиболее понятной количественной мерой ее обычно служит $T_{0,5}$ – полупериод «жизни» препарата, т. е. время, за которое концентрация его в крови, по сравнению с фазой равновесного распределения, снижается вдвое (время полуэлиминации). Этот показатель имеет важное практическое значение и обычно приводится в современных

инструкциях, прилагаемых к лекарству. Он позволяет судить о границах сохранения терапевтической концентрации (разумеется, в очень усредненном виде) вещества и рассчитать безопасный, не сопровождающийся кумуляцией ритм приема. Установлено, что накопления подавляющего числа лекарств не происходит, если интервал между приемами в 1,5 раза превышает $T_{0,5}$. Необходимо иметь в виду, что с увеличением дозировок скорость элиминации препаратов падает и соответственно вырастает $T_{0,5}$. Наконец, этот показатель мало отражает динамику превращений тех лекарств, которые способны прочно фиксироваться определенными тканями (органами).

Наиболее точным показателем элиминации является *общий плазменный клиренс* – это условный объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного вещества за единицу времени (например, мл/мин или л/ч). Определение клиренса позволяет рассчитывать терапевтическую концентрацию, поддерживающую дозу и темп введения лекарства. Расчет количественных характеристик фармакокинетики лекарственных веществ входит в задачи клинической фармакологии.

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Общие представления

Фармакодинамика (термин общепринятый, но не вполне удачный) – основное содержание наших знаний о лекарственных веществах. Она описывает, как действуют конкретные лекарства на организм и по каким механизмам, какие полезные и нежелательные сдвиги в работе органов, систем и в обмене веществ они вызывают, какие эффекты и для чего могут быть использованы медициной, какие нежелательные эффекты могут подстерегать на этом пути.

Попав в организм, лекарственные вещества взаимодействуют с теми клетками, которые располагают биологическим субстратом, способным реагировать с данным веществом. Такое взаимодействие зависит от химического строения препарата. Связывание лекарственного вещества с соответствующим субстратом является *обратимым взаимодействием*, т. е. препарат и субстрат связываются друг с другом на какое-то время. Оно определяет в основном длительность эффекта, тогда как степень сродства препарата к «своему» биосубстрату, и только к нему, – точность «нацеливания», *избирательность действия*. Чем более избирательно действие препарата, тем «чище» требуемый эффект, тем меньше риск нежелательных реакций.

В немногих случаях терапевтическая цель требует необратимого выключения структуры из ее функций. Это относится, например, к большинству противомикробных, противоопухолевых средств, которые способны образовывать прочные (ковалентные) связи с элементами спиралей ДНК клеток («сшивки спиралей») или ферментами бактерий, в результате чего клетки утрачивают способность к размножению.

Обратимость взаимодействия лекарств с субстратом обусловлена использованием других (нековалентных) непрочных связей, легкообратимых по мере снижения концентрации препарата в среде: электростатических, ван-дер-ваальсовых (сил притяжения), водородных, гидрофобных.

В большинстве своем размеры молекул препаратов несопоставимо малы по сравнению с размерами тех биосубстратов, с которыми они реагируют. Вследствие этого физико-химическое взаимодействие молекул лекарства происходит не с биосубстратом вообще, а с какой-то ограниченной его зоной, природно готовой для такого взаимодействия. Эти зоны, а если они не известны, то и сам биосубстрат обозначают термином рецептор. Такими рецепторами могут быть активные центры ферментов, их регуляторные участки, регуляторные и иные участки ДНК и РНК, а особенно часто – уже известные или еще не открытые рецепторы клеточных мембран. Число их на клеточной поверхности велико, это своего рода «информационное поле» клетки, через которое она получает химические сигналы, регулирующие все функции. Сигналами являются медиаторы, гормоны, биоактивные вещества тканевого происхождения (аутакоиды), в том числе пептидной природы и др. Такие естественные регуляторы принято называть лигандами (например, ацетилхолин, адреналин и норадреналин, серотонин, гистамин, энкефалины и т. п.). Соответственно этим лигандам получили названия их рецепторы: холинорецепторы, адренорецепторы, серотониновые, гистаминовые рецепторы и пр. Одной из задач фундаментальной фармакологии является установление механизмов взаимодействия препаратов с рецепторами, выявление неизвестных ранее рецепторов и их физиологических лигандов, синтез новых лекарственных веществ, способных более избирательно взаимодействовать с известными и предполагаемыми рецепторами. Чем ближе по своей структуре препарат к лиганду, тем избирательнее его взаимодействие

с рецептором. Взаимодействуя с рецептором, лекарственное вещество может не только воспроизводить эффект лиганда, но вытеснять лиганд из реакции с рецептором, блокировать последний. Соответственно лекарственные вещества, которые воспроизводят физиологические эффекты лиганда, получили общее название *стимуляторов*, *миметиков* или *агонистов* с обозначением типа рецепторов (стимуляторы адренорецепторов, холиномиметики, агонисты серотониновых рецепторов и т. п.); вещества, которые блокируют взаимодействие лигандов с их рецепторами, называют *блокаторами*, *литиками* или *антагонистами* (адреноблокаторы, холинолитики, антагонисты опиатных рецепторов и т. п.).

Далеко не все рецепторы, реагирующие с лекарственными веществами, идентифицированы. Некоторые неплохо изучены, но не известны эндогенные лиганды, которые активируют их в физиологических реакциях (например, лиганды к бензодиазепиновым, барбитуратным и многим другим рецепторам).

Мишенями для лекарственной «атаки» могут быть не только рецепторы клеточных мембран, но и активные (и регуляторные) центры ферментов, белков, осуществляющих транспорт ионов и веществ через мембраны (пермеаз), регуляторные участки ДНК в хромосомах, РНК и др.

Наконец, существуют группы препаратов, фармакологический эффект которых никак не связан с какими-то рецепторами. Так, ингаляционные общие анестетики – эфир, фторотан, метоксифлуран, этиловый спирт и другие – накапливаются в липидном слое мембран и нарушают проведение нервных импульсов, вход в клетки ионов натрия, кальция и функционирование цепей нейронов. Некоторые лекарства оказывают лечебное действие за счет чисто химической реакции с веществами, образующимися при физиологических процессах (например, антациды – щелочные соединения, нейтрализующие соляную кислоту желудочного сока и др.).

Таким образом, рецепторная теория описывает механизм действия очень многих групп лекарственных средств, но далеко не всех. Кроме приведенных выше можно привести немало и других вариантов. Они будут рассмотрены при изложении фармакологии соответствующих групп препаратов.

В результате взаимодействия лекарственного вещества с биосубстратом через «свои» рецепторы или иным образом происходит активация или торможение функций клетки и органа в целом и соответствующие изменения обмена веществ. Это находит свое выражение в предусмотренных врачом и являющихся непосредственной целью фармакотерапии физиологических сдвигах: усилении или торможении определенных функций мозга, учащении или урежении сердечных сокращений, повышении или снижении ударного объема сердца, кислородного запроса миокарда, повышении или снижении АД, тонуса полых органов, расширении бронхов, протоков желез, моторики кишечника, секреции пищеварительных желез и т. п. Важно, чтобы именно эти эффекты прогнозировались по характеру и величине, чтобы именно они были необходимы для приостановки патологического процесса и облегчения страданий больного.

Описание всех возможных видов действия (фармакологических эффектов) препарата на системном уровне также является задачей фармакодинамики. Здесь встречается ряд понятий и терминов, которые широко используются в частной фармакологии при описании направленности действия, способов применения и других характеристик препаратов. Так, все фармакологические эффекты могут быть разделены на *основные*, определяющие показания к применению данного лекарства, и *побочные* – нежелательные, опасные для больного, которые часто определяют противопоказания к его применению. Среди основных эффектов может быть выявлено *главное* действие, которое лежит в основе лечебного или профилактического назначения препарата определенному больному, и *сопутствующие* эффекты – иногда также полезные при лечении заболевания.

Лекарства могут назначаться в расчете на их лечебный эффект в месте применения – такое действие традиционно называется *местным*. Именно так действует большинство средств, назначаемых в виде мазей, примочек, капель. Следует однако иметь в виду, что понятие «местное действие» весьма относительно, так как какое-то количество препарата всегда всасывается даже через неповрежденную кожу и поступает в кровь, влияя на организм в целом. Большинство лекарств оказывают свое действие на организм после всасывания (резорбции) в кровь – так называемое *резорбтивное действие*. В расчете на это и избираются пути введения препарата и рациональная лекарственная форма.

При описании фармакодинамики лекарственных средств употребляется также термин *прямое* действие. Оно подразумевает, что лечебный эффект обусловлен непосредственным взаимодействием препарата с биосубстратом больного органа и прямо ведет к определенным сдвигам. Если же функция органа (системы) изменяется вторично в результате прямого влияния препарата на иной орган, иную систему, такое действие называется *опосредованным*, или *косвенным*. Частным случаем опосредованного действия является *рефлекторное* действие, например расширение сосудов и улучшение трофики тканей в результате раздражения окончаний чувствительных нервов кожи.

Термин *избирательное* действие предполагает, что в терапевтических дозах влияние лекарственного средства исключительно нацелено на данную функцию, данный орган, в том числе, например, на ЦНС (центральное действие). Чем выше избирательность действия препарата, тем он ценнее, свободнее от недостатков. Если влияние препарата на организм лишено избирательности, то говорят о *преимущественном* действии, либо о диффузном *общем* действии на многие функции и органы одновременно. Приведенная терминология будет широко использоваться в дальнейшем при описании фармакодинамики различных групп препаратов.

Принципы дозирования лекарств. Условия, влияющие на действие лекарственных средств

Выбор оптимальной для данного больного дозы (массы) лекарства и режима приема (интервалы между приемами или инъекциями, время и кратность их в течение суток, длительности намеченного курса и т. д.) – весьма ответственная задача. Наименьшее количество препарата, выраженное в весовых, объемных единицах или в единицах действия, на которое больной отвечает нужной реакцией минимальной степени, обозначается как *минимальная действующая доза*. Однако в медицинской практике редко удовлетворяются получением минимального лечебного эффекта. Назначая какой-либо препарат в начале лечения, обычно ориентируются на *средние терапевтические дозы*, которые у большинства больных оказывают оптимальный лечебный эффект без токсических проявлений. Эти дозировки – результат обобщения коллективного опыта врачей и обычно выражаются в виде границ доз (например, 0,25 – 0,5 г анальгина для взрослого). Эти дозы рассчитаны на некоего «среднего больного», они приводятся в инструкциях по применению данного лекарства, в справочниках. Здесь же обычно оговорены средние дозы для детей разного возраста. Для сильнодействующих и ядовитых препаратов приводятся *высшие ра-зовые* и *суточные дозы*, превышение которых недопустимо и у многих больных может приводить к выраженным побочным и опасным токсическим реакциям. Эти дозы также указаны в ГФ X, в рецептурных справочниках, инструкциях, прилагаемых к препарату.

Следует, однако, помнить, что рекомендуемые средние дозы для взрослых и детей – не более чем ориентир в работе врача и фельдшера, так как «средние больные» – понятие абстрактное, а люди (пациенты) всегда конкретны. В зависимости от тяжести заболевания,

степени реагирования больного и изменений динамики симптомов в дозы вносят необходимые коррективы по ходу лечения.

Значение возраста и конституции больного. Официально установленные средние и высшие дозы «для взрослых» имеют в виду больных в возрасте 18 – 60 лет. Пол, масса, размеры тела и другие их особенности при этом не приняты во внимание. Дозы уменьшают эмпирически (например, прописывают нижнюю дозу в границах средних) людям небольшого роста и массы, с отклонениями в развитии, истощенным и ослабленным больным. Дозирование некоторых лекарств производят в расчете на 1 кг массы тела.

Гораздо более надежные результаты дает расчет на единицу поверхности тела – табличный интегральный показатель, который учитывает массу, рост, возраст и пол человека и с которым связаны основной обмен, сердечный индекс и ряд других важных функциональных величин. В повседневной практике такой подход используется, пожалуй, лишь в педиатрии.

Отношение женщин к лекарственной терапии определяется не только конституционными факторами, но и гормональным фоном, который меняется в ходе месячного цикла и с возрастом. Обычно обезвреживание ксенобиотиков в печени женщин происходит медленнее, чем у мужчин. Они сильнее реагируют на психотропные, гормональные препараты, несколько слабее – на сердечно-сосудистые. Лекарственная терапия, как правило, должна прерываться в период месячных и в течение нескольких предшествующих дней.

Изучение особенностей реагирования больных старших возрастных групп – предмет *гериатрической фармакологии*. Как правило, у таких больных имеются не только возрастные изменения, они часто страдают сразу несколькими хроническими болезнями и гораздо чаще принимают сердечно-сосудистые, мочегонные, успокаивающие и снотворные средства. Фармакокинетика лекарственных веществ у них существенно изменена. Вследствие ухудшения кровообращения в ЖКТ и почках замедляется всасывание и падает скорость выведения, сильно страдают процессы обезвреживания препаратов в печени. Меняется и распределение лекарственных веществ: в плазме снижается концентрация связывающих белков, уменьшается общее содержание воды в организме, мышечная масса, но нередко возрастает объем жировой ткани. Резко сокращаются резервы адаптации, в первую очередь ЦНС и сердечно-сосудистой системы, часто падает усвоение углеводов, возрастает склонность к тромбообразованию, к развитию гипоксемии и ацидоза. Возрастание изменений сосудистой стенки и ослабление сердечной деятельности ведут к прогрессирующему снижению кровообращения вообще, мозгового и коронарного в частности. В результате сильно страдают механизмы поддержания гомеостаза, увеличивается вероятность провоцирования лекарственными средствами острых гипотензивных реакций с расстройствами мозгового, коронарного кровообращения, усиливаются нарушения координации движений, угнетающие эффекты психотропных средств и т. п. Таков возрастной фон; на него накладываются проявления болезни, по поводу которой пациент обращается к врачу.

В общем контингенте больных люди пожилого и старческого возраста составляют большую долю, встречаться с ними практикующему врачу, фельдшеру, сестре приходится ежедневно. Как правило, больным старше 60 лет дозы большинства препаратов необходимо уменьшить на $^1/_3$—$^1/_2$ от средних терапевтических «для взрослых». Но это лишь в общей форме, конкретные дозировки должны корректироваться в зависимости от общего состояния больного и характера патологии. Даже с учетом поправок частота нежелательных реакций у пожилых больных в несколько раз выше, чем у людей среднего возраста. Назначение им сильнодействующих средств небезопасно, требует строгого учета возможных рисков и большой осторожности. Если это возможно («острота» и характер патологии), предпочтение следует отдавать фитотерапии.

Другая трудная категория больных – дети. Изучением особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств занимается *педиатрическая фармаколо-*

гия. Поскольку лекарственная терапия детей (особенно до 14 – 16 лет) требует специальных знаний и очень ответственна, следует считать правилом, что такое лечение должен проводить профессионал – врач-педиатр. Это относится в первую очередь к назначению любых сильнодействующих, гормональных, психотропных препаратов. Общим положением может быть следующее: чем меньше ребенок, тем несовершеннее у него механизмы нервной и гуморальной регуляции, функция обезвреживания лекарственных веществ, иммунитет, тем выше ранимость и неустойчивость психики, эндокринной системы, процессов роста и развития. Система микросомальных ферментов биотрансформации в печени и других органах формируется у новорожденного к концу 2-й недели, но достигает окончательного развития лишь по завершении полового созревания. Все эти факторы учитываются при установлении высших разовых и суточных доз лекарств для детей разного возраста. Расчет дозы для препаратов, не вошедших в соответствующие справочники, при отсутствии точных указаний в инструкциях может вестись с помощью ряда правил и формул (их предложено немало), например $^{1}/_{24}$ дозы взрослого на год жизни ребенка. Эти расчеты сугубо ориентировочны, к тому же больной ребенок (особенно при пороках развития) по массе тела, росту и развитию может быть на одну-две возрастные ступени ниже действительной. На реальный статус его и следует ориентироваться при подборе дозы.

Состояние больного: характер основного и сопутствующего заболеваний. Различные заболевания могут сильно изменить переносимость препарата и его терапевтическую активность. Как уже упоминалось, острые и хронические заболевания печени и почек могут замедлить элиминацию лекарственных веществ и увеличивают частоту нежелательных реакций, особенно при повторных приемах препаратов. Выбор и дозировки последних должны быть крайне осторожными. Таким больным противопоказаны любые препараты с гепато- и нефротоксическими свойствами, а выбор других средств делают с учетом основного пути их элиминации: при недостаточности почек предпочтение отдают препаратам, максимально обезвреживающимся в печени, а при заболеваниях печени – выделяемым почками в основном в неизменном виде. Соответствующие указания на необходимость снижения дозировок, нежелательность или прямые противопоказания для применения – содержатся в инструкциях, частично будут отражены в частной фармакологии.

Частота нежелательных реакций и вероятность острой интоксикации значительно возрастают у ослабленных, истощенных и дегидратированных больных, чаще у пациентов при поздних обращениях и в весьма пожилом возрасте; для них дозы большинства препаратов приходится уменьшать в 1,5 – 2 раза.

Конкретные знания фармакологии и практический опыт особенно необходимы при оказании неотложной помощи на месте, в процессе эвакуации и в больницах. Особой осторожности и специальных знаний тактики лечения требует назначение лекарств больным инфарктом миокарда и в предынфарктном состоянии, при инсультах и острых нарушениях мозгового кровообращения (предынсультные состояния), при шоке, массивной кровопотере, при сепсисе, обширных ожогах, синдроме сдавления, черепно-мозговой травме. Такие больные проявляют необычно высокую реактивность к средствам, угнетающим ЦНС и сердечно-сосудистую деятельность (психотропные препараты, адренолитики, ганглиоблокирующие и сосудорасширяющие средства и др.). Эффекты препаратов с возбуждающим типом действия (дыхательные аналептики, сосудосуживающие и кардиостимулирующие препараты) могут быть ослабленными, извращенными и быстро приводить к истощению функциональных резервов нервной и сердечнососудистой систем. Лечебное и профилактическое действие некоторых лекарств, например сердечных гликозидов, противоаритмических средств, существенно зависит от состояния водно-электролитного баланса: гипокалиемия, легко возникающая при упорной рвоте, поносах (содержание калия в желудочном и кишеч-

ном соках намного выше, чем в крови), сильном потении, резко увеличивает опасность острой интоксикации этими средствами.

Больные с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК) в результате кровопотери, дегидратации и по другим причинам нуждаются в предварительном возмещении дефицита путем вливания крови, плазмозаменителей, солевых растворов. После восстановления ОЦК сосудосуживающие и кардиостимулирующие препараты (если надобность в них не отпадет) начинают оказывать действие в меньших дозах и без риска истощения функций и развития необратимого состояния в результате гипоксии тканей и жизненно важных органов. Отказа от назначения некоторых препаратов (например, мочегонных группы гипотиазида и др.) требует наличие диабета, а коррективов назначения и дозы – другие эндокринные заболевания (гипер- и гипотиреоз, кортикоидная недостаточность и т. п.). Наконец, большая осторожность требуется при назначении лекарств больным с аллергической патологией – у них значительно повышен риск возникновения гипериммунных реакций на многие лекарственные вещества, в том числе применяемые широко (препараты йода, новокаин, салицилаты, пенициллины, группа фурацилина и др.). Выявить чувствительность к парентерально вводимым препаратам можно с помощью кожных проб и анамнеза, в том числе семейного.

Таковы примеры влияния состояния и характера патологии больного на выбор и дозирование лекарственных средств. Конкретизация этих положений будет дана в частной фармакологии.

Роль генетических факторов. Влияние наследственности на реактивность организма к ксенобиотикам вообще и лекарствам в частности было известно давно, но лишь с 1960-х гг. начата разработка проблемы в рамках фармакогенетики. Выяснилось, что от родителей детям могут передаваться: а) степень реактивности клеточных рецепторов к определенным лекарственным веществам; б) способность отвечать аллергической реакцией или быстрой сенсибилизацией на многие лекарства; в) легкость возникновения токсических проявлений даже от небольших доз определенных препаратов при первом же их приеме – острые, как правило, бурно развивающиеся типичные или атипичные ответы организма, передаваемые по наследству, обозначаются термином идиосинкразия; г) способность механизмов биотрансформации к обезвреживанию некоторых лекарств.

Установлено, что необычно высокая токсичность ряда лекарств для некоторых людей обусловлена прочным блоком или выпадением (вследствие мутации) отдельных генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации этих препаратов. В результате дефицита или отсутствия таких ферментов резко замедляется инактивация многих препаратов, причем довольно избирательно: побочные и токсичные эффекты возникают именно от той группы препаратов, которые обезвреживаются этим ферментом. Так, в результате генетического дефицита ложной холинэстеразы плазмы резко задерживается инактивация лекарств сложных эфиров в крови (новокаин, дитилин и др.), дефицит ацетилирующих ферментов печени создает условия для токсических проявлений от многих химиотерапевтических средств и отдельных препаратов других групп (изониазид и его аналоги, сульфаниламиды, диазолин, новокаинамид и др.).

Среди жителей регионов мира, в которых много веков население страдало от малярии, довольно распространен дефицит фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах. В результате сильно падает устойчивость последних к метгемоглобинообразованию (страдает перенос эритроцитами кислорода) и гемолизу. Неожиданную и опасную гемолитическую анемию могут вызвать салицилаты, парацетамол, амидопирин, сульфаниламиды, сульфоны, многие противомалярийные средства, нитрофураны, левомицетин и ряд других препаратов.

Все эти и другие ферментопатии передаются по наследству и часто проявляются внезапно. Выявить их помогает семейный анамнез, тщательный опрос больного о его реаги-

ровании на разные лекарства в прошлом. Особая осторожность требуется при назначении детям лекарств, которые ранее ими не принимались, необходим медицинский контроль за реакцией после первых приемов. Часто эти требования не выполняются, и токсические проявления от приема лекарств вроде бы в правильных дозах возникают неожиданно и для медиков, и для больных, причем в очень ранние сроки.

Беременность и лактация. Назначение лекарств беременным женщинам требует большой осторожности, так как возможно их крайне отрицательное действие на плод в первые 12 недель беременности (особенно с 3 по 10 недели), когда в основном происходит закладывание органов. Некоторые препараты могут нарушить этот процесс и вызвать анатомические дефекты и иные нарушения развития плода вплоть до уродств (тератогенный эффект).

Необходимо придерживаться следующих правил. По возможности в эти сроки беременности не назначать женщинам никаких лекарств. Это правило непросто выполнить у беременных с хронической патологией, которые непрерывно принимают тот или иной препарат или несколько, а также в тех случаях, когда возникает острая инфекция, требующая достаточно интенсивного лечения, или патология, обусловленная самой беременностью. К тому же врачу или фельдшеру не всегда становится известно о наличии беременности в ранние сроки. Поэтому, назначая лечение, нужно осведомиться, нет ли у женщины задержки месячных. Если же в эти и более поздние сроки состояние беременной требует обязательной фармакотерапии, прописывать допустимо лишь те препараты, безопасность которых для плода твердо доказана и подтверждена опытом. Следует избегать назначения новых, «модных» препаратов, которые не прошли широкую и многолетнюю клиническую апробацию.

Плацентарный барьер разделяет кровообращение матери и плода. Он обладает очень большой порозностью (проникают эритроциты) на ранних стадиях беременности, затем укрепляется и приобретает все черты липидной мембраны с активным транспортом метаболитов. Этот барьер перестает пропускать ионизированные молекулы, непроходим он и для относительно крупномолекулярных веществ (полиглюкин, гепарин, инсулин и др.). Лекарства – слабые кислоты и основания, способные частично пребывать в неионизированной форме (pH крови плода несколько ниже, чем крови матери), достаточно хорошо, хотя и не быстро проникают в кровь плода, причем некоторые из них (дигитоксин, тубазид и др.) могут накапливаться в его тканях. Назначение их особенно опасно. Серьезные нарушения развития плода могут вызвать гормональные и антигормональные препараты, психотропные средства.

По степени опасности для плода различные лекарственные вещества делят на три группы:

а) особо опасные, назначение которых недопустимо ни при каких обстоятельствах, – талидомид (применялся при головокружении, тошноте, как снотворное), антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат и др.), андрогены, диэтилстильбэстрол;

б) опасные – их практически также не следует назначать – противоопухолевые средства (алкилирующие агенты, антиметаболиты пуринов и пиримидинов, противоопухолевые антибиотики и алкалоиды), большинство противовирусных средств, включая средства лечения СПИДа, противоэпилептические препараты (дифенин и др.), синтетические противодиабетические средства (хлорпропамид и др.);

в) условно опасные – их назначение нежелательно, но при крайней необходимости и если нет замены, они прописываются в малых дозах и коротким курсом после консультации с акушером – салицилаты, некоторые антибиотики (левомицетин, тетрациклины), антикоагулянты (антагонисты витамина К), бензодиазепины, нейролептики, мочегонные группы гипотиазида и ряд других препаратов. Опасность их зависит от срока беременности (наибольшая на 3 – 10-й неделях), возраста матери (опаснее у очень молодых и стареющих женщин), наличия патологии печени и почек.

Наконец, некоторые лекарственные вещества представляют опасность для уже зрелого плода, т. е. в поздние сроки беременности (фетотоксичность). К ним относят препараты, способные вызвать нарушения плацентарного кровотока (индометацин), сердечного ритма (бета-адреноблокаторы и др.), углеводного обмена (адреномиметики и др.), угнетение ЦНС (нейролептики, бензодиазепины, большинство антидепрессантов и др.), наркотические аналгетики, ацетилсалициловую кислоту и антагонисты витамина К (антикоагулянты). Очень опасны и могут вызвать последующую необратимую глухоту антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин и др.). Опасны прием алкоголя беременной и курение.

Осторожность требуется также при назначении лекарств кормящей матери. Эпителий молочных желез ведет себя как типичная липидная мембрана, разделяющая кровь матери со стабильным pH порядка 7,4 от «кислого» молока (pH 6,5 – 7,0). В соответствии с общей закономерностью лекарственные вещества основного характера будут «охотно» переходить в молоко и накапливаться в нем (например, концентрация основного антибиотика эритромицина в молоке в 7 раз выше, чем в плазме крови матери), а препараты – слабые кислоты (пенициллины, сульфаниламиды и др.) проникают намного слабее, их концентрации в молоке в 2 – 5 раз ниже, чем в крови матери. Таким образом, следует соблюдать особую осторожность при прописывании матери алкалоидов и других лекарств основного характера. Им противопоказаны антибиотики левомицетин и тетрациклины, противотуберкулезные препараты группы изониазида, сульфаниламиды (особенно длительного действия), невиграмон, метронидазол и аналоги, противомалярийные группы хинина, парацетамол, большие дозы салицилатов, аналгетики группы морфина, снотворные и противоэпилептические средства (дифенин, гексамидин, фенобарбитал и др.), нейролептики, резерпин, метилдофа (допегит), октадин, клофелин, антидепрессанты, антикоагулянты, холинолитики группы атропина, противоопухолевые и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды, тиреоидин, препараты йода, антитиреоидные средства. При обострении хронической патологии, требующей настойчивой фармакотерапии, или возникновении у матери острых заболеваний целесообразен перевод ребенка на искусственное вскармливание. Вопросы фармакотерапии кормящей матери необходимо решать с участием педиатра. Лечение самих новорожденных производится исключительно специалистом-педиатром («микропедиатрия») с учетом многочисленных противопоказаний и предосторожностей.

Реакции, обусловленные длительным приемом и отменой лекарственных средств

Явления кумуляции. Задержка инактивации и выведения препарата, вследствие патологии печени и почек либо превышение дозировок при повторных приемах (суточных, поддерживающих доз) над скоростью элиминации, ведут к накоплению препарата — *физической кумуляции* его в организме. Потенциальная вероятность кумуляции тем выше, чем медленнее препарат инактируется в организме и чем прочнее он связывается с биосубстратом в тканях. Наибольшей склонностью к кумуляции обладают сердечные гликозиды, витамины А и Д, некоторые антикоагулянты, фенобарбитал и ряд других средств с высоким значением $T_{0,5}$. Кумуляция всегда опасна из-за стремительного нарастания числа и выраженности разного рода осложнений, токсических реакций. Различают также *функциональную кумуляцию* – нарастание лечебного эффекта с его явной избыточностью, переходящей в интоксикацию, обгоняет по времени физическое накопление препарата (его может и не быть). Функциональная кумуляция говорит о высоком уровне реагирования больного на данный препарат. Различение этих видов кумуляции без определения концентрации препаратов в крови затруднительно, в нем и нет особой необходимости, так как способы предупреждения и устранения по сути одинаковы: внимательный клинический контроль за динамикой

функциональных сдвигов и корректировка доз и режима лечения. Кумуляция более вероятна при амбулаторной терапии хронических больных лишь с эпизодическим (как правило, редким) контролем.

Феномен привыкания. По своей направленности он противоположен предыдущему – постепенное ослабление (до полной утраты) лечебного действия препарата при длительном приеме *(толерантность)*. Привыкание может иметь разные причины и обычно развивается параллельно ко всем представителям данной химической (фармакологической) группы. Оно может быть следствием: а) снижения реактивности клеточных рецепторов в результате их адаптации или включения «альтернативных» (обходных) путей обмена взамен блокированного; б) усиления функционирования гомеостатических механизмов регуляции, компенсирующих вызванный лекарством сдвиг (например, повышение сниженного сосудорасширяющим препаратом АД у гипертоника в результате задержки жидкости, усиления сердечных сокращений, включения других механизмов повышения сосудистого тонуса); в) ускоренной инактивации препарата в результате индукции им или другим химическим фактором микросомальных ферментов. Развитие привыкания по первым двум путям может быть преодолено за счет комбинирования лекарственных средств с разными механизмами действия, но с одинаковым конечным результатом. Третий вариант привыкания требует перехода на препараты другой химической группы с иными способами биотрансформации.

Попытки преодолеть привыкание простым увеличением дозировки того же самого препарата и малорезультативны, и чреваты развитием осложнений лекарственной терапии.

Феномен отмены. Он может выражаться в двух (по сути – противоположных) вариантах. Первый встречается реже, в основном при длительном приеме гормональных средств и состоит в стойком подавлении функции собственных желез и выпадении соответствующих гормонов из регуляции. Особенно легко и нередко с трагическими последствиями этот вариант возникает при лечении кортикостероидами (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и др.). Вводимый извне гормон (или его аналог) делает ненужной работу собственной железы, и она подвергается (как неработающий орган) атрофии, степень которой пропорциональна длительности лечения. Восстановление структуры и функции, например, надпочечников после курса кортизонотерапии может потребовать до полугода и более. Резкая же отмена применявшегося гормона вызывает острую кортикоидную недостаточность с шокоподобным синдромом при сильных стрессах, оперативных вмешательствах, травмах, с развитием тяжелых аллергических реакций и т. п.

Устранение острых нарушений требует экстренной компенсации дефицита гормона введением его извне. Предупредить гипофункцию собственных эндокринных желез (коры надпочечников, половых желез) можно лишь очень постепенным прекращением гормонотерапии (уменьшение частоты приемов, дозировок).

Гораздо чаще в медицине сталкиваются с другим вариантом реакции организма в ответ на внезапное прекращение приема лекарств. По направленности эта реакция противоположна предыдущей, ее часто именуют *феноменом отдачи («рикошета»)*. Суть феномена состоит в растормаживании регуляторного процесса или отдельной реакции, подавленных ранее лекарственным веществом. В результате происходит как бы суперкомпенсация процесса с резким обострением болезни по сравнению даже с долечебным уровнем (табл. 3). Как и в первом варианте, лучшим способом профилактики феномена отдачи является постепенная (!) отмена данного препарата (всей химической или фармакологической группы) с заменой при необходимости другими лекарствами.

Таблица 3

Наиболее частые и опасные проявления феномена отдачи при внезапном прекращении приема лекарств после их систематического применения

Препарат, группа	Цель применения	Вызываемые препаратом фармакологические сдвиги	Проявление феномена отдачи
Клофелин	Снижение АД при гипертонической болезни	Угнетение сосудодвигательного центра и центров симпатической иннервации	Острый подъем АД (гипертонический криз), тахикардия, боли в области сердца
Анаприлин и другие бета-адреноблокаторы	Систематическая терапия ишемической болезни сердца (ИБС)	Блокада адренорецепторов сердца, снижение O_2-запроса миокарда	Учащение и усиление приступов ИБС вплоть до инфаркта миокарда
Нитроглицерин, нитраты длительного действия	Лечение ИБС, купирование приступов стенокардии	Расширение емкостных сосудов, снижение венозного возврата, уменьшение работы и O_2-запроса сердца	Появление или учащение приступов ИБС, повышение АД, спазм мозговых сосудов
Фенобарбитал и другие противоэпилептические средства	Профилактика приступов эпилепсии	Угнетение моторной зоны коры и автоматических разрядов в эпилептогенном очаге	Учащение и усиление эпилептических приступов до длительного судорожного статуса
Барбитураты, бензодиазепины и др. снотворные и психоседативные средства	Лечение бессонницы, тревоги, психического напряжения, страха	Ускорение засыпания, углубление сна; снижение тревоги, психического напряжения	Раздражительность, бессонница, конфликтность, поверхностный сон, тревожные сновидения, сильные и неадекватные реакции на стресс
Антикоагулянты непрямого действия	Профилактика тромбоза коронарных, мозговых и других сосудов	Торможение синтеза факторов свертывания крови	Резкое повышение свертываемости крови до тромбоза

Зависимость от лекарственных средств. Ее следует рассматривать как типовое осложнение фармакотерапии: длительный прием лекарств, как правило, с психотропным действием может формировать у больного психическую (психологическую) и даже физическую зависимость от препарата. Чаще *психическую зависимость* вызывают средства, создающие у человека ощущение психического комфорта, успокоение, расслабление, мнимое стирание жизненных конфликтов, быстрое и легкое засыпание и т. п. (различные психоседативные препараты). Отказ от них вызывает ощущение дискомфорта, неуверенности, пси-

хического напряжения, конфликтность, нарушение сна, чувство страха и т. п. Стремление избавиться от этих ощущений заставляет вновь принимать то же лекарство, что и прежде, или его фармакологический заменитель, причем обычно в нарастающих дозах.

Противоположный вариант зависимости – прием различных психовозбуждающих препаратов (психостимуляторов – фенамина, сиднокарба, кофеина и др.), вызывающих чувство прилива сил и активности, приятное возбуждение (эйфорию), переоценку роли и возможностей, значимости собственной личности, приподнятое настроение и т. п. Стремление воспроизвести и закрепить такое состояние заставляет повторно принимать любые психостимуляторы. Лишение последних приводит к угнетению, снижению настроения и работоспособности, депрессии. И в том и в другом варианте, по существу, проявляется уже описанный синдром «отдачи».

Подобную зависимость часто называют *токсикоманией*, и она требует настойчивого лечения, обычно это перевод больного на прием слабодействующих аналогов, постепенное снижение их дозировок и, наконец, отказ от приема, параллельную психотерапию и исключение доступа к подобным средствам.

При трактовке *физической зависимости* больного от лекарства можно зайти достаточно далеко. По существу, она возникает при лечении многих хронических заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронических запоров и многих других болезней). Помимо других способов лечения – диетотерапии, лечебной физкультуры, регламентирования режима труда и отдыха, избегания стрессовых ситуаций, курортолечения и т. п. – подобная зависимость действительно требует продолжения фармакотерапии, предупреждения феномена отдачи, и ее нельзя рассматривать как патологическое состояние.

Особое место занимает зависимость от наркотических веществ и алкоголя — *наркомания*. Изучением ее, как проявления социальной безответственности, распущенности и болезни, занимается психиатрия, в курсе которой она и преподается. Здесь уместно лишь кратко остановиться на этой проблеме, поскольку некоторые лекарственные вещества могут привести к этому страданию со всеми вытекающими медицинскими, личностными и социальными проблемами. Наркоманию могут вызывать наркотические аналгетики (группа морфина, промедол, фентанил и др.), снотворные и психоседативные средства (барбитураты, бензодиазепины и др.), психостимуляторы (фенамин, центедрин, сиднокарб и др.), а также не применяемые в медицине галлюциногены (ЛСД, мескалин, настой мухомора и др.), растительное сырье и извлечения из него (опий, маковая соломка, марихуана или план, гашиш, листья ката, листья южноамериканского кустарника эритроксилон кока, сам кокаин и его «товарные» варианты – крег и др.), алкоголь и некоторые не включенные в этот список вещества. Социальные последствия наркомании общеизвестны: развитие наркобизнеса, распад личности и семей наркоманов, вовлечение детей, преступность, распространение СПИДа, гепатита B, C, D и другие тяжкие для людей и общества последствия. В настоящем учебнике наркомания будет рассматриваться лишь применительно к характеристике тех или иных лекарств, которые опасны в этом плане, а также некоторые средства, применяемые для их лечения.

Проблемы комбинированного применения лекарственных средств

Медицинская статистика свидетельствует, что для лечения «среднего» больного в стационаре ему параллельно назначают от 4 – 6 до 10 и более разных лекарств. Амбулаторным больным лекарств назначают меньше, но, как правило, тоже несколько – в зависимости от характера патологии. Некоторые лекарства с собственным коммерческим названием тоже содержат комбинацию из нескольких препаратов фиксированного состава. Оправдание ком-

бинированному лечению очевидно: необходимость повлиять на разные звенья патологического процесса, что позволяет добиться лучших результатов и одновременно понизить дозы каждого из компонентов. Несмотря на все разумные аргументы, мировой опыт медицины свидетельствует, что наибольшее число осложнений связано именно с полипрагмазией, т. е. с одновременным и недостаточно обоснованным (по выбору компонентов и дозам) назначением нескольких сильнодействующих веществ без учета их взаимодействия в условиях организма данного больного и наличия заболеваний, сопутствующих основному, возрастных и иных условий. Согласно статистике, число различных осложнений фармакотерапии растет пропорционально числу принимаемых лекарств.

При совместном применении нескольких лекарств следует помнить о том, что они могут изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику друг друга. Выделяют следующие типы взаимодействия лекарственных веществ: 1) *фармакокинетическое* (при всасывании, связывании с белками плазмы, распределении, биотрансформации и выведении); 2) *фармакодинамическое* (на уровне рецепторов, ионных каналов, ферментов, фармакологических эффектов и т. д.); 3) возможно также *физико-химическое* взаимодействие между веществами в средах организма.

Количественная сторона взаимодействия специально изучается экспериментальной и клинической фармакологией. Однонаправленное конечное действие двух или нескольких веществ обозначают термином синергизм.Действие может реализоваться по типу простого сложения однонаправленных эффектов (суммация). Более выгоден другой вариант, когда взаимодействие приводит к взаимному усилению конечного эффекта и превышает сумму эффектов каждого из препаратов – потенцирование. Этот феномен достаточно широко (хотя и не всегда осознанно) используется в медицине и позволяет существенно понизить дозировки каждого из компонентов. К сожалению, и суммация, и потенцирование нередко проявляются не только в лечебном, но и в токсическом взаимодействии препаратов. Последнее служит противопоказанием для их комбинирования и обычно отражено в прилагаемых к лекарству инструкциях и в справочниках.

Наконец, взаимодействие лекарств может протекать по противоположному типу, т. е. приводить к взаимному ослаблению, погашению конечного фармакологического эффекта – антагонизм препаратов. Антагонизм широко используется в медицине для коррекции побочных реакций (он может касаться только их), для лечения отравлений лекарственными средствами и ядами вообще. В последнем случае говорят об антидотном действии. Взаимодействие (и антидотный эффект) иногда может происходить в результате прямого химического связывания (обычно – в ЖКТ) с нейтрализацией или утратой способности всасывания.

Таблица 4

Примеры разного типа взаимодействий лекарственных веществ при комбинированном назначении

Тип взаимодействия	1-е вещество	2-е вещество	Результат взаимодействия
Фармакодинамическое взаимодействие			
Прямой синергизм (общие точки приложения)	Тубокурарин	Стрептомицин	Суммирование эффектов: усиление и удлинение мышечного расслабления и апноэ
Непрямой синергизм (разные точки приложения)	Резерпин	Гидрохлортиазид (гипотиазид)	Удаление избытка натрия и воды, уменьшение ОЦК, потенцирование гипотензивного эффекта
Прямой антагонизм (конкуренция за общие точки приложения)	Морфин	Налоксон	Восстановление объема дыхания, сниженного морфином; провокация острой абстиненции у наркоманов
Непрямой антагонизм (разные точки приложения)	Анаприлин	Теофиллин	Снятие анаприлинового бронхоспазма у больных астмой

Тип взаимодействия	1-е вещество	2-е вещество	Результат взаимодействия
Фармакокинетическое взаимодействие			
Задержка всасывания препарата в тонком кишечнике	Тетрациклины	Ионы Ca, Mg, Fe пищи и в лекарствах	Ослабление химиотерапевтического эффекта тетрациклинов
Уменьшение связывания белками плазмы	Дикумарин	Бутадион	Потенцирование антикоагулянтного эффекта дикумарина
Ускорение биотрансформации препаратов в печени	Дифенин, дикумарин, гризеофульвин, рифампицин	Фенобарбитал	Ослабление и укорочение лечебного действия каждого из препаратов
Замедление биотрансформации в печени	Дикумарин	Левомицетин	Усиление и удлинение лечебного и побочного действия дикумарина
Замедление экскреции почками из-за увеличения реабсорбции	Морфин	Натрия гидрокарбонат	Удлинение лечебного и токсического действия морфина
Ускорение экскреции почками вследствие ослабления реабсорбции	Норсульфазол	Натрия гидрокарбонат	Ускорение выведения сульфаниламида при интоксикации
Физико-химическое взаимодействие			
Непосредственное химическое взаимодействие	Соляная кислота желудочного сока	Алюминия гидроокись	Нейтрализация избытка соляной кислоты при язвенной болезни желудка

Таким образом, взаимодействие лекарственных веществ в организме разнообразно и по характеру, и по механизмам, некоторые примеры его приведены в таблице 4. Несмотря на все эти сложности, комбинированное лечение болезней является определяющей тенденцией современной медицины. Тем не менее, если это возможно, предпочтение всегда следует отдавать монотерапии – лечению одним препаратом. Оно всегда лучше контролируется, дает меньше (и более прогнозируемых) побочных реакций, технически и психологически проще для больного и, как правило, дешевле.

Виды лекарственной терапии

Медицина прошлого не знала истинных причин заболеваний, их патогенеза (механизмов развития); единственно доступными для наблюдения были внешние, конечные проявления – симптомы болезни. Усилия врачей были направлены на поиск лекарств, сглажи-

вающих или временно устраняющих тот или иной синдром (сумма симптомов) страдания. Подобные средства получили название симптоматических, а назначение их – симптоматической терапии. Разумеется, устранение одного или нескольких симптомов болезни как ее внешних, очевидных, конечных проявлений принципиально не может привести к выздоровлению, хотя безусловно полезно, а иногда и спасительно. Поэтому и сегодня при значительном прогрессе в изучении патогенеза разных болезней симптоматическая терапия сохранила свое значение (применение болеутоляющих, противосудорожных, жаропонижающих, сосудосуживающих и многих других препаратов).

Расширение знания причинно-следственных отношений в развитии патологических сдвигов позволяет во многих случаях направленно воздействовать на «узловые» звенья развития процесса, стволовые ветви «древа патогенеза». Поскольку в организме все взаимосвязано, одна причина может порождать несколько следствий, каждое из них может в свою очередь стать причиной ряда вторичных (или третичных) патологических сдвигов и симптомов болезни. Патологический процесс приобретает «ветвящийся» характер. Стратегической целью рациональной фармакотерапии является поиск и применение средств для воздействия на ранние, по возможности, начальные механизмы («стволовые ветви») патогенеза – патогенетическая терапия. Фактически понятным вариантом патогенетической терапии является назначение биогенных или синтетических лекарств, возмещающих дефицит соответствующих метаболитов и регуляторов, ферментов больного организма. Такую терапию принято называть заместительной.

Однако идеалом фармакотерапии является возможность эффективного воздействия на причину болезни – этиотропная терапия. Медицина вооружена пока немногими этиотропными средствами, хотя они имеют исключительное значение. Это химиотерапевтические препараты, убивающие или останавливающие рост возбудителей инфекционных болезней и осложнений.

В отношении подавляющего числа неинфекционных заболеваний нет лекарств, которые бы устраняли причину будущей болезни и предупреждали ее развитие на начальной стадии, т. е. действовали как бы на «корни древа патогенеза», и арсенал медицины ограничен патогенетическими и симптоматическими средствами. Такое положение отражает неполноту наших знаний о причинах конкретных болезней и многообразие этих причин, часто в принципе не поддающихся устранению лекарственными веществами. Если принять во внимание, что медицинской статистикой зарегистрировано более 20 тыс. самостоятельных болезней (нозологических единиц), грандиозность задачи становится очевидной.

Частная фармакология
Часть III

Раздел 1
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Установлено, что около 40 – 50 % заболеваний человека вызываются живыми возбудителями. Насчитывается более 1000 различных видов таких возбудителей. Среди них бактерии, спирохеты, риккетсии, хламидии, грибы, простейшие, вирусы. Кроме того, заболевания могут вызываться некоторыми червями (гельминтами) и членистоногими (чесоточный зудень). Для борьбы с живыми возбудителями используются многочисленные лекарственные вещества. Наиболее целесообразно разделить их на следующие группы.

1. *Антисептические и дезинфицирующие средства.* Антисептики предназначены для воздействия на возбудителей заболеваний на поверхности тела человека (кожа, полости тела, раны). Дезинфицирующие средства используются для уничтожения возбудителей во внешней среде (для обеззараживания помещений, предметов ухода за больными, выделений и одежды больных). Антисептические и дезинфицирующие средства должны обладать сильным противомикробным и противопаразитарным действием, не вызывать серьезного раздражения тканей, не повреждать предметов, а также быть безопасными для лиц, соприкасающихся с этими веществами.

2. *Химиотерапевтические средства* – предназначены для подавления жизнедеятельности возбудителей в организме человека. Задерживая рост или вызывая гибель живых возбудителей болезни, они не должны нарушать основные функции человеческого организма (макроорганизма).

Антисептические и дезинфицирующие средства

Эмпирические попытки использования хлорной извести, солей тяжелых металлов и спирта для борьбы с гнойными осложнениями в хирургической практике относятся к первой половине XIX века. Спустя полвека были открыты первые химиотерапевтические средства. Однако исключительное значение последних в современной медицине не означает отказа от применения с профилактическими и лечебными целями антисептиков. Эти два направления в борьбе с инфекционными болезнями и осложнениями взаимно дополняют друг друга. Основные различия между антисептическими и химиотерапевтическими препаратами представлены в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика антисептических и химиотерапевтических средств

Показатель	Антисептики	Химиотерапевтические средства
Основной механизм действия	Коагуляция белков микробной клетки, неспецифическое действие на проницаемость ее оболочки, торможение группы ферментов	Торможение отдельных, строго определенных ферментативных реакций у микробов, вирусов, простейших, грибов
Антимикробная активность (действует в разведении)	Относительно низкая (1 : 100 — 1 : 10 000)	Очень высокая (1 : 1 000 000 и более)
Спектр антимикробного действия	Очень широкий	Подавляют лишь определенные виды микроорганизмов
Характер действия	В основном бактерицидное	В основном бактериостатическое
Токсичность для организма	Как правило, высокая	Как правило, низкая
Способы применения	Местное, как исключение — резорбтивное	Резорбтивное, местное
Привыкание микроорганизмов	Редко; практического значения не имеет	Возникает легко к большинству препаратов

Разделение препаратов на антисептики и дезинфицирующие средства имеет относительное значение. Многие из антисептиков в более высоких концентрациях используются для дезинфекции помещений, белья, посуды. В качестве антисептиков могут использоваться некоторые химиотерапевтические средства (фурацилин, диоксидин). Для применения антимикробных средств в качестве антисептиков важно, чтобы они не раздражали ткани. Эти вещества широко применяются при кожных заболеваниях (примочки, смазывания), в офтальмологии (капли, промывания), хирургии (промывание и орошение ран, обработка рук и операционного поля, лечение ожогов и т. п.), гинекологии и урологии (спринцевание, промывание мочевого пузыря и т. п.). В соответствии со способом применения антисептики назначаются в форме растворов, мазей, эмульсий, суспензий.

Антисептики и дезинфицирующие средства представлены соединениями разных химических групп, поэтому принята химическая классификация препаратов (табл. 6).

Таблица 6

Классификация антисептиков и дезинфицирующих средств

Химическая группа	Препараты
Галогенсодержащие соединения	*Хлорсодержащие:* хлорная известь, хлорамин *Йодсодержащие:* раствор йода спиртовой, раствор Люголя, йодинол, йодонат, йодовидон (бетадин, повидон-йод)
Кислородотдающие вещества (окислители)	Раствор перекиси водорода (разведенный и концентрированный), калия перманганат
Детергенты (поверхностно-активные вещества, ПАВ)	Хлоргексидин (гибискраб, гибитан), церигель, дегмицид, роккал, мирамистин, мыло зеленое
Соединение тяжелых металлов	*Серебра:* серебра нитрат (ляпис), протаргол, колларгол *Цинка:* цинка сульфат *Меди:* меди сульфат *Висмута:* ксероформ, дерматол
Спирты	Спирт этиловый

Химическая группа	Препараты
Альдегиды	Формальдегид, гексаметилентетрамин (уротропин, метенамин)
Фенолы	Фенол чистый (карболовая кислота), лизол, деготь березовый, ихтиол
Кислоты и щелочи	*Кислоты:* борная, салициловая, бензойная *Щелочи:* раствор аммиака, натрия гидрокарбонат
Красители	Бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат (риванол)
Препараты растений, содержащих бактерицидные вещества	*Настои, настойки и другие препараты:* календулы, софоры японской, ромашки, шалфея, эвкалипта, зверобоя, чеснока, лука и др.; антисептические растительные сборы

Примечание. В скобках указаны названия (синонимы) аналогичных препаратов, выпускаемых разными фармацевтическими фирмами.

Применявшиеся ранее препараты ртути в связи с высокой токсичностью исключены из реестра лекарственных средств РФ.

Галогенсодержащие соединения. В медицине широко применяются вещества, содержащие хлор, — *хлорная известь, хлорамин*. В водных растворах они легко образуют хлорноватистую кислоту (HClO), дальнейшие превращения которой зависят от pH среды. При кис-

лой и нейтральной реакции HClO способна распадаться с освобождением атомарных хлора и кислорода. Хлор вступает в соединение с аминогруппами белков бактерий и делает невозможным образование водородных связей между полипептидными цепями. Кислород взаимодействует с белками микробной клетки, окисляет и коагулирует их. Вторичная структура и функция белков нарушаются.

В щелочной среде хлорноватистая кислота диссоциирует с образованием гипохлоритного иона (ClO^-), который обладает свойствами окислителя. Его антимикробная активность меньше, чем у атомарных хлора и кислорода: при повышении pH с 6 до 10 эффективность хлоротдающих соединений падает в 10 раз. К хлоротдающим препаратам чувствительны бактерии, вирусы и амебы; менее чувствительны – кислотоустойчивые палочки, в частности туберкулезная. Последнее обстоятельство следует учитывать при дезинфекции материала, зараженного ТБК (туберкулезной бациллой Коха).

На одежду все хлоротдающие вещества оказывают обесцвечивающее действие. Они обладают также дезодорирующими свойствами (устраняют различные неприятные запахи). В сухом виде все они неэффективны, поэтому применение, например, порошка хлорной извести (засыпка выгребных ям, пола в туалетах и т. п.) лишено смысла. Хлорсодержащие вещества используются главным образом для дезинфекции, так как они раздражают ткани. Лишь хлорамин применяют как антисептик для мытья рук в инфекционной и других клиниках, для промывания ран.

Противомикробный эффект хлорсодержащих соединений определяется наличием активного (легко отщепляемого) хлора. Чем выше его содержание, тем более эффективен препарат.

Препараты йода также коагулируют белки, оказывая сильный восстанавливающий эффект. Они применяются лишь в качестве антисептиков. Спиртовой раствор йода («настойка йода») применяется для обработки рук хирурга и операционного поля, для смазывания мелких порезов кожи. Раствор Люголя представляет собой раствор йода в водном растворе калия йодида, применяется для обработки слизистых оболочек глотки и гортани при простудных заболеваниях и воспалительных процессах (хронический тонзиллит и т. п.).

В последнее время в медицинскую практику введены комплексные соединения йода с высокомолекулярными поверхностно-активными веществами («носителями йода») – йодофоры *(йодинол, йодовидон, йодонат)*. В качестве «носителей йода» используются: в составе йодинола – поливиниловый спирт, йодовидона (бетадин, йод-повидон) – поливинилпирролидон, йодоната – другие поверхностно-активные вещества. Преимущества йодофоров перед спиртовым раствором йода состоят в том, что они растворимы в воде, обладают высокой бактерицидной и спороцидной активностью, не раздражают кожу и не вызывают аллергических реакций, не оставляют следов окраски. Обработка рук хирурга и операционного поля йодовидоном или йодонатом в течение двух минут обеспечивает стерильность на 1 – 1,5 ч. Обеззараживание кожи достигается двукратным смазыванием этими препаратами. Йодинол и йодовидон применяются для обработки слизистых оболочек рта и носоглотки (смазывания, промывания, орошения), при лечении инфицированных ран, ожогов, трофических язв (примочки).

Кислородотдающие вещества (окислители). При контакте с тканями происходит разложение этих веществ с освобождением атомарного кислорода, обладающего сильными окисляющими свойствами. При разложении *перекиси водорода* роль катализатора выполняют каталазы. Так как в гнойной ране имеется достаточное количество этих ферментов, процесс разложения идет именно в той среде, где присутствуют и размножаются микроорганизмы. Атомарный кислород действует на них бактерицидно. Кроме того, при разложении перекиси водорода образуется значительное количество молекулярного кислорода, который в виде пузырьков выделяется из раны, механически очищая ее. Следует иметь в виду, что

перекись водорода разведенная (3 % раствор) оказывает довольно короткое и относительно слабое антимикробное действие. Образующийся кислород плохо проникает в ткани и оказывает лишь поверхностное действие. Концентрированный раствор (27,5 – 31 %) перекиси водорода *(пергидроль)* используется для приготовления из него разведенного 3 % раствора.

Перманганат калия молекулярного кислорода не освобождает и оказывает лишь антисептическое действие. Однако он является более сильным окислителем, так как от его молекулы в кислой среде отделяется 5 атомов, а в щелочной – 3 атома кислорода. Большинство бактерий погибает в пределах часа при воздействии перманганата калия в разведении 1: 10 000 (0,01 % раствор). Антисептический эффект сильно ослабляется в присутствии белка. Разложившийся неактивный раствор перманганата калия приобретает бурый цвет.

Используются кислородотдающие антисептики для обработки ран, полоскания рта и горла. Перманганат калия (0,02 – 0,1 % раствор) применяется также для промываний и спринцеваний при гинекологических и урологических воспалительных заболеваниях, а также для промывания желудка при отравлениях.

Детергенты (поверхностно-активные вещества). Впоследние годы эта группа антисептиков разрабатывается особенно интенсивно. Сюда относятся органические соединения, содержащие один или два положительно заряженных атома азота (катионные детергенты), некоторые соединения имеют отрицательный заряд (анионные детергенты).

Катионные детергенты (хлоргексидин, дегмицид, церигель, роккал, мирамистин) более активны против микроорганизмов, имеющих в целом отрицательный заряд. Несколько слабее действуют анионные детергенты (мыло зеленое). Подобные вещества обладают способностью сильно понижать поверхностное натяжение на границах раздела фаз (среда – оболочка микробной клетки; вода – воздух и т. п.). В результате этого резко страдает структура и проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов и они погибают.

Катионные детергенты высокоактивны в отношении бактерий, грибов, некоторых простейших и вирусов. Они проявляют сильное антисептическое и моющее действие. В белковой среде (гной и т. п.) их активность снижается. Все детергенты хорошо растворимы в воде, почти лишены запаха и в применяемых разведениях не вызывают раздражения тканей, обладают малой токсичностью.

Детергенты имеют широкое применение как антисептики и как дезинфицирующие средства: а) для стерилизации хирургических инструментов (*хлоргексидин, роккал*), дезинфекции предметов ухода за больными и помещений (*роккал, мыло зеленое*); б) для обработки рук хирурга (*церигель, дегмицид, хлоргексидин, роккал*) и операционного поля (*дегмицид, хлоргексидин, роккал*); в) для промывания ран, мочевого пузыря, профилактики венерических болезней – сифилиса, гонореи, трихомониаза (*хлоргексидин, мирамистин*). Катионные детергенты нельзя сочетать с анионными (мыла), так как при этом их противомикробная активность снижается.

Соединения тяжелых металлов. Тяжелые металлы *(ртуть, серебро, цинк, медь* и др.), связываясь с белками микробной клетки, образуют альбуминаты и осаждают (коагулируют) белки. При этом они оказывают быстрое и сильное бактерицидное действие. В месте применения соединений тяжелых металлов (на слизистых оболочках, в ране, на коже) также образуется альбуминат различной плотности (в зависимости от вида металла и концентрации препарата) и могут возникать различные эффекты: вяжущий (цинк), раздражающий и прижигающий (серебро, медь). Эти виды действия соединений металлов будут рассмотрены в другом разделе учебника.

Некоторые из металлов проявляют необычную для антисептиков высокую активность в отношении определенных микроорганизмов. Так, например, к препаратам ртути и висмута особенно чувствительны бледные спирохеты, к солям серебра – кокки. Этим металлам присуще химиотерапевтическое действие наряду с антисептическим. Механизм избиратель-

ного действия двухвалентных металлов на некоторые ферменты состоит в связывании двух стоящих поблизости сульфгидрильных групп (SH-групп). Инактивация SH-ферментов требует значительно меньших концентраций металла в клетке, чем это необходимо для коагуляции белков. Течение обменных процессов нарушается, рост микробов приостанавливается. Препараты висмута и сейчас применяются как химиотерапевтические средства при лечении язвенной болезни желудка, сифилиса. При отравлении препаратами металлов происходит подавление SH-ферментов в клетках макроорганизма с резким нарушением обмена веществ. Наибольшие концентрации металла создаются в почках, через которые они выводятся из организма. Поражение почек – один из характерных симптомов отравления препаратами ртути, висмута и других тяжелых металлов.

В настоящее время препараты тяжелых металлов применяются довольно редко: *серебра нитрат* – при конъюнктивите, вызванном хламидиями (трахома), реже другими бактериями; *протаргол* и *колларгол* – при конъюнктивитах, ринитах, уретритах, хронических циститах; *цинка сульфат* – в виде глазных капель вместе с борной кислотой – при конъюнктивитах; препараты висмута — *дерматол* и *ксероформ* – как антисептические, вяжущие, подсушивающие средства при заболеваниях кожи в составе присыпок, мазей, паст.

Спирты. В медицине применяется только *этиловый,* или *винный, спирт*. Он оказывает на ткани раздражающее (20 – 40 % растворы), а в больших концентрациях (70 – 95 %) – высушивающее и дубящее действия. Для обработки рук предпочтительнее пользоваться 70 % спиртом, так как более крепкие растворы сильно дубят кожу, препятствуя проникновению антисептика в поры и воздействию на находящихся там микробов. Механизм антисептического действия состоит в отнятии воды у микробных клеток и коагуляции их белков. Как раздражающее средство 20 – 40 % спирт используют для компрессов, растираний, 90 – 95 % спирт применяют для стерилизации хирургических инструментов.

Альдегиды. Подобно этиловому спирту, *формальдегид* оказывает на ткани дубящее действие (отнимает воду из поверхностных слоев клеток). Коагулирует белки микробов, оказывая антисептический и дезинфицирующий эффекты. Из препаратов, содержащих формальдегид, применяют формалин и гексаметилентетрамин (уротропин).

Формалин представляет собой 40 % водный раствор формальдегида. Применяют в качестве антисептика и дубящего средства для обработки рук, при повышенной потливости ног (0,5 – 1 % растворы), для стерилизации инструментов (0,5 % раствор) и как консервант. Для дезинфекции одежды используют в пароформалиновых камерах.

Гексаметилентетрамин в кислой среде расщепляется и, освобождая формальдегид, оказывает антисептическое действие. Предполагают, что в здоровых тканях, имеющих щелочную реакцию, он не действует. Препарат избирательно расщепляется лишь в кислой среде очага воспаления и здесь проявляет свой антисептический эффект. Гексаметилентетрамин назначают внутрь (по 0,5 – 1,0 5 раз в день после еды) или внутривенно (по 5 – 10 мл 40 % раствора) при инфекциях мочевыводящих путей. Гексаметилентетрамин в большей мере активен при инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой. Может вызывать раздражение мочевыводящих путей. С появлением антибиотиков и сульфаниламидов этот препарат почти утратил свое значение.

Фенолы. Фенол чистый *(карболовая кислота)* является старейшим антисептиком. Противомикробная активность фенола сейчас служит эталоном для оценки новых антисептических и дезинфицирующих средств («фенольный коэффициент»). Фенол обладает также местно-анестеризующим действием, которому предшествует раздражающий эффект. Хорошо всасывается через кожу и слизистые оболочки. Если количество всосавшегося фенола велико, появляются симптомы отравления: головокружение, шум в ушах, слабость, потливость, одышка, тахикардия; при тяжелом отравлении – коллапс, расстройства дыхания. Местное применение концентрированных растворов фенола (2 % и выше) вызывает ожог

кожи. Фенол в виде 2 – 5% *мыльно-карболовой смеси* применяют для дезинфекции помещений, предметов ухода за больным, одежды, инфицированных выделений. Более широко в этих случаях применяют *лизол* (раствор крезолов в калийном мыле).

Фенол и близкие к нему вещества содержатся в *дегте березовом* и *ихтиоле*, которые используются при микробных и паразитарных заболеваниях кожи (в виде мазей, линиментов), часто применяются в комбинации с другими действующими и вспомогательными веществами. Деготь березовый входит в состав линимента бальзамического по А. В. Вишневскому, который включает: деготь березовый и ксероформ по 3,0, масла касторового 94,0 (есть и другие варианты прописи). Эту мазь часто применяют при лечении инфицированных ран, ожогов, пролежней, язв.

Кислоты и щелочи. Противомикробные свойства кислот обусловлены специфическим действием молекул и способностью изменять pH среды в кислую сторону. Такой сдвиг является неблагоприятным для развития многих микроорганизмов. В практике обычно используют *салициловую, борную,* реже *бензойную кислоты* для лечения различных кожных заболеваний (в виде присыпок, мазей, паст). Борную кислоту (2 – 4 % раствор) иногда применяют для полоскания полости рта и зева, промывания глаз; она входит в состав многих готовых лекарственных форм («бикарминт», «бороментол», «фукорцин» и др.).

Из щелочей в качестве антисептиков применяются *раствор аммиака* (нашатырный спирт содержит 10 % аммиака) и *раствор натрия гидрокарбоната*. Раствор аммиака (0,5 %) используют для обработки рук хирурга. Натрия гидрокарбонат обладает хорошими моющими свойствами и применяется для полоскания рта и горла при тонзиллите, промывании глаз, стерилизации инструментов.

Красители. Эта группа занимает пограничное положение между антисептиками и химиотерапевтическими средствами. Красители обладают некоторой избирательностью действия в отношении определенных микроорганизмов и иногда применяются с целью резорбтивного лечения. Сюда относят бриллиантовый зеленый, метиленовый синий и этакридина лактат (риванол). Все они эффективны при инфекции, вызванной кокками, не раздражают ткани, не токсичны в используемых концентрациях.

Бриллиантовый зеленый в виде 1 – 2 % спиртового (или водного) раствора применяется для смазываний при гнойничковом поражении кожи (пиодермия, фолликулит), при небольших порезах кожи, инфекционных заболеваниях век (блефарит).

Метиленовый синий используется для промывания при циститах, уретритах. Этот препарат является антидотом при отравлении цианидами, поскольку он в определенных дозах способен переводить гемоглобин в метгемоглобин, связывающийся с цианидами и образующий при этом нетоксичный цианметгемоглобин.

Этакридина лактат (риванол) применяется для промывания и лечения гнойных ран, ожогов, промывания полостей и т. п. в виде растворов, мазей, паст.

Препараты растений. В качестве антисептиков в домашних условиях часто применяются различные лекарственные растения (цветки календулы, ромашки, листья шалфея, эвкалипта и др.) в виде настоев, отваров, настоек; выпускаются и готовые препараты этих растений (*ромазулан* – из ромашки, *сальвин* – из шалфея, *хлорофиллипт* – из эвкалипта и др.). В качестве действующих начал, проявляющих противомикробные свойства, они содержат фенолы, смолы, сапонины, эфирные масла, дубильные вещества, кислоты и другие вещества. Сведения об этих растениях, антисептических сборах, приготовлении препаратов и их применении можно найти в справочниках по фитотерапии.

Химиотерапевтические средства

Открытие и последущая разработка многочисленных химиотерапевтических средств – крупнейшее достижение медицины XX в. Родоначальником современной химиотерапии по праву считается выдающийся немецкий врач и химик Пауль Эрлих, который посвятил свою жизнь поискам средств лечения инфекционных заболеваний. Исходя из возможности избирательного связывания паразитом некоторых красителей, он в 1891 г. впервые предложил использовать метиленовый синий в терапии малярии. Практические результаты этого предложения были весьма скромными, но Эрлих продолжал поиск активных средств. Идея была той же самой. Основу препарата должно составлять вещество, избирательно связываемое микроорганизмом, к которому необходимо присоединить «токсоформную группу». Эрлих стремился получить препараты, которые бы избирательно накапливались и связывались в микробной клетке и губили ее, мало влияя на функции макроорганизма. Для этой цели он использовал соединения мышьяка. Большинство из них оказались слишком токсичными, и лишь в 1907 г. после долгих поисков ему удалось найти первое высокоэффективное средство (*сальварсан*) для лечения сифилиса, широко распространенного в то время. Следующим этапом в развитии химиотерапии явилось создание антибактериальных препаратов. В 1932 г. Г. Домагк установил лечебное действие красного стрептоцида (*пронтозила*) при экспериментальной инфекции стрептококком. Несколько лет спустя И. Я. Постовский и Л. Н. Голдырев сообщили о синтезе нового высокоэффективного средства — *норсульфазола* – и тем положили начало широкому поиску сульфаниламидов в нашей стране.

Подлинного триумфа химиотерапия достигла после открытия А. Флемингом (1929 г.) первого антибиотика — *пенициллина*, который в чистом виде был получен Флори и Чейном в 1940 г. В нашей стране пенициллин был выделен в 1942 г. З. В. Ермольевой и Т. И. Балязиной, а производство было налажено в тяжелые годы Великой Отечественной войны. Открытие пенициллина привело к интенсивной разработке проблемы антагонизма между микроорганизмами, обнаруженного впервые И. И. Мечниковым. В последующие годы были выделены сотни антибиотиков, а на основе некоторых из них получены высокоэффективные полусинтетические препараты. Разработка новых природных и синтетических химиотерапевтических средств интенсивно продолжается и в настоящее время. Химиотерапевтические средства предназначены для подавления жизнедеятельности возбудителей заболеваний в организме человека, поэтому они должны обязательно вступать в прямой контакт с микробом, червем и любым другим паразитом. Отсюда особое значение приобретают вопросы распределения химиотерапевтических веществ в организме, ихфармакокинетика.

Основные принципы химиотерапии заключаются в следующем:

1. Тщательное клиническое и лабораторное исследование больного с целью установления точного бактериологического (паразитологического) диагноза и чувствительности возбудителя к препаратам; только на этой основе возможен оптимальный выбор лечебных средств.

2. Раннее начало лечения, пока количество возбудителя в организме относительно невелико и еще не развились деструктивные изменения в органах, существенно не нарушены иммунитет и другие функции.

3. Правильный выбор пути введения препаратов, соответствующих лекарственных форм с целью обеспечения наилучшего контакта химиотерапевтического вещества с возбудителем заболевания.

4. Создание и поддержание эффективной концентрации химиотерапевтического средства в организме (оптимальные дозы и ритм введения); при невыполнении этого условия не только ухудшаются результаты лечения, но и легче развивается лекарственная устойчивость микроорганизмов.

5. Правильное определение продолжительности лечения с учетом того, что клиническое выздоровление всегда наступает раньше бактериологического.

6. Своевременное определение условий прекращения применения химиотерапевтического средства – выздоровление, отсутствие положительного эффекта, развитие устойчивости возбудителей в процессе лечения, а также развитие осложнений, препятствующих дальнейшему применению препарата.

7. Применение наряду с назначением химиотерапевтических средств всех мер по поддержанию защитных сил макроорганизма (рациональное питание, витамины, нормализация водно-электролитного и кислотно-основного состояния, кровообращения, функций печени и почек и т. п.). В необходимых случаях химиотерапию сочетают с хирургическим вмешательством, введением вакцин и сывороток, назначением противовоспалительных средств.

Классифицируются химиотерапевтические средства взависимости от возбудителей болезней, на которые они действуют, а также химического строения препаратов. Выделяют следующие группы химиотерапевтических средств:

1. *Антибактериальные средства:*

Антибиотики.

Синтетические препараты (сульфаниламиды, производные нитроимидазола, нитрофурана, оксихинолина, хинолоны и фторхинолоны).

Противотуберкулезные средства.

2. *Противогрибковые средства.*

3. *Противовирусные средства.*

4. *Противопротозойные средства:*

Противомалярийные препараты.

Средства лечения лямблиоза, токсоплазмоза, амебиаза, трихомониаза, балантидиаза, лейшманиоза.

5. *Противоглистные средства.*

Антибактериальные средства

АНТИБИОТИКИ

Антибиотики – вещества преимущественно микробного происхождения, их полусинтетические и синтетические аналоги, способные в больших разведениях избирательно подавлять жизнеспособность чувствительных к ним микроорганизмов.

Открытие и выделение антибиотиков является одним из крупнейших достижений современной науки. Число исследованных антибиотиков сегодня превышает 5500 и непрерывно растет, но в широкой медицинской практике используется примерно 80 антибиотических веществ и множество лекарственных форм на их основе. Необходимость изыскания новых препаратов этого ряда обусловлена в первую очередь развитием устойчивости (резистентности) микробов к существующим антибиотикам.

Антибиотики классифицируются в зависимости от их биологического происхождения, химического строения, механизма и характера действия на микроорганизмы. Каждая классификация имеет свои достоинства и недостатки. Наиболее удобна *классификация, в основу которой положены и механизм противомикробного действия антибиотиков, и их химическая структура* (табл. 7).

Таблица 7

Классификация антибиотиков

Химическая группа	Препараты
I. Нарушающие синтез микробной стенки	
Бета-лактамы: а) пенициллины	*Биосинтетические препараты:* Бензилпенициллин-натрий (или калий) Бензилпенициллина новокаиновая соль Феноксиметилпенициллин Бициллин-1 и -5 *Полусинтетические препараты:* Оксациллин Ампициллин Амоксициллин «Ампиокс» Карбенициллин Тикарциллин Пиперациллин
б) цефалоспорины	Цефазолин, Цефотаксим Цефалексин, Цефтазидим Цефаклор, Цефтриаксон Цефуроксим, Цефоперазон
в) монобактамы	Азтреонам
г) карбапенемы	«Тиенам» (имипенем + циластатин) Меропенем
Глюкопептиды	Ванкомицин
II. Нарушающие функцию цитоплазматической мембраны	
Циклические полипептиды	Полимиксин М, Полимиксин В
Полиены (противогрибковые антибиотики)	Нистатин, Амфотерацин В Леворин, Амфоглюкамин

Химическая группа	Препараты	
III. Нарушающие синтез белка на уровне рибосом		
Аминогликозиды	Стрептомицин	Сизомицин
	Мономицин	Тобрамицин
	Канамицин	Амикацин
	Гентамицин	Нетилмицин
Тетрациклины	Тетрациклин	
	Метациклин	
	Доксициклин	
Левомицетины	Левомицетин	
Макролиды	Эритромицин	Рокситромицин
	Олеандомицин	Кларитромицин
	Спирамицин	Азитромицин
Линкозамиды	Линкомицин	
	Клиндамицин	
IV. Нарушающие синтез нуклеиновых кислот		
Анзамицины	Рифампицин	
	Рифабутин	
Других групп	Гризеофульвин	

Механизм действия антибиотиков неоднозначен, но благодаря хорошей доступности объекта анализа (бактерии) изучен весьма обстоятельно. По этому признаку разные по химической структуре антибиотики объединены в четыре группы.

I группа —*антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки:* бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.), ванкомицин и ряд других. Клеточная стенка у бактерий имеет жесткую структуру, она определяет форму микроба и обеспечивает надежную защиту от разрушения (отсутствует у животных клеток). Поскольку бактериальная клетка обладает очень высоким внутренним осмотическим давлением (до 5 атм. у грамположительных кокков), угнетение синтеза стенки быстро приводит к гибели (лизису) микроорганизма. Тонкий механизм действия отдельных препаратов может различаться.

II группа —*антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны*, подстилающей изнутри оболочку: полимиксины, полиены (нистатин, амфотерицин В), отчасти ванкомицин и др. Препараты этой группы вызывают дезорганизацию структуры цитоплазматической мембраны, в результате чего изменяется ее проницаемость, микробная клетка быстро теряет электролиты, низкомолекулярные вещества, макромолекулы и подвергается разрушению.

III группа —*антибиотики, нарушающие синтез белка* в микробной клетке на уровне рибосом: аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, левомицетин. Эти антибиотики связываются с различными участками рибосом и избирательно угнетают их функции. Прекращение синтеза белка приводит к торможению роста и деления бактерий.

IV группа —*антибиотики, нарушающие синтез нуклеиновых кислот:* анзамицины и др. Тем самым эти антибиотики угнетают обменные процессы у микроорганизмов, останавливают рост, подавляют способность к делению.

Антибиотики оказывают на микробов бактерицидное или бактериостатическое действие. Бактерицидные антибиотикибыстро вызывают гибель микроорганизмов; к ним относятся антибиотики I и II групп: бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.), поли-

миксины, полиены; кроме того, аминогликозиды и, в некоторых случаях (в высоких дозах), левомицетин и рифампицин. Бактериостатичес к и е – нарушают рост и деление микроорганизмов; таким действием обладают: тетрациклины, макролиды, линкозамиды, левомицетин, рифампицин и другие антибиотики III и IV групп.

Деление антибиотиков на бактерицидные и бактериостатические является относительным: в малых концентрациях все они проявляют практически лишь бактериостатическое действие. Именно по величине бактериостатических МПК (минимальных подавляющих рост концентраций) судят о чувствительности микробов к различным антибиотикам. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) у одних антибиотиков близки к МПК (бета-лактамы) – высокочувствительные штаммы бактерий ими лизируются, а у среднечувствительных лишь угнетается рост; МБК других антибиотиков во много раз превышают их МПК (например, у макролидов в 4 – 20 раз), и они практически всегда в реально достижимых концентрациях оказывают бактериостатическое действие. Эти различия имеют несомненное значение для клиники.

Важно и другое: антибактериальный эффект одних антибиотиков сохраняется лишь при непрерывном поддержании терапевтического уровня их в крови (пенициллины, цефалоспорины), других – удерживается еще 2 – 3 ч и более после выведения вещества (тетрациклины, макролиды, рифампицин).

При выборе антибиотика необходимо учитывать *спектр противомикробного действия*. Все чувствительные к определенному антибиотику микроорганизмы составляют его спектр. Антибиотики могут иметь узкий или широкий спектр действия. Узкий спектр предполагает, например, преобладающее влияние на грамположительные и грамотрицательные кокки (препараты бензилпенициллина, макролиды) или только на грамотрицательные палочки (полимиксины), есть антибиотики, избирательно действующие на грибы (нистатин, гризеофульвин). Антибиотики широкого спектра (тетрациклины, левомицетин) действуют на многие грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки, а также на спирохеты, риккетсии, хламидии и других возбудителей.

Применение любого антибиотика с самым сильным бактерицидным действием никогда не приводит к уничтожению всей популяции возбудителя в инфекционном очаге. В этом отношении не должно быть никаких иллюзий. Попав в благоприятную среду, микробы стремительно размножаются и общее количество инфекта столь же стремительно растет, сокращая шансы на легкое излечение инфекции. Главная задача химиотерапии состоит в максимально доступном во времени и пространстве уменьшении количества инфекта до величины, с которой могут справиться неспецифические механизмы тканевой защиты (нейтрофилы, макрофаги, лизоцимы и пр.). Специфические механизмы иммунной защиты при острых инфекциях включаются позднее, когда наиболее благоприятный период для борьбы с микробами уже пройден. Успешность химиотерапии зависит еще от одного весьма важного условия.

Внутри выделенного от больного клинического штамма возбудителя микробы неодинаково чувствительны к химиотерапевтическим агентам даже при оптимальном выборе, дозировании, способах введения последних:

– высокочувствительные бактерии, для которых МПК и МБК не превышают средних уровней антибиотика в крови и инфицированных тканях при использовании препарата в обычных терапевтических дозах, – именно эти бактерии становятся основным объектом действия антибиотика;

– умеренно устойчивые бактерии, для которых МПК (особенно МБК) достигаются лишь при введении доступно высоких доз препаратов и в местах их концентрирования (моча, желчь и др.), либо при введении антибиотиков непосредственно в очаг инфекции, что возможно нечасто. Для воздействия на такие особи на всем протяжении интервала между

введениями концентрации антибиотика в крови желательно удерживать на значениях в 4 – 5 раз выше установленных МПК, что из-за побочного действия препаратов далеко не всегда удается (лишь наименее токсичный из антибиотиков – бензилпенициллин позволяет достичь и удерживать концентрацию в 10 – 20 МПК). Бактерицидное действие антибиотиков (и других химиотерапевтических средств) в отношении умеренно устойчивых бактерий проявляется значительно слабее; в любом случае подавляется лишь часть популяции, именно из этой группы формируются резистентные к антибиотику микроорганизмы;

– высокоустойчивые бактерии, способные размножаться при любых реально достижимых концентрациях антибиотика, – эта часть популяции фактически уже обладает выработанной резистентностью и оказывает «селекционное давление» на более чувствительные микробы, постепенно вытесняя их, служит причиной затягивания инфекционного процесса, рецидивов и суперинфекции. Эта часть возбудителя и должна быть уничтожена с помощью защитных сил макроорганизма.

Количественное соотношение этих групп внутри штамма определяется видом микроорганизма, его предыдущими контактами с антибиотиками данной структуры (например, внутрибольничные инфекции), локализацией очага и рядом других условий. Таким образом, общий процент резистентных бактерий внутри штамма у разных больных, в разных лечебных учреждениях и даже в разных географических регионах отражает положение только в данном месте и в данное время. С этих позиций нужно оценивать публикуемые в печати сведения, в частности значения МПК химиотерапевтического препарата в отношении микробов этого вида.

Еще одной задачей химиотерапии является подавление синергетического взаимодействия между микроорганизмами разных видов, в том числе между актуальными возбудителями, условно-патогенной и сапрофитной флорой. Такое взаимодействие особенно опасно при полимикробной инфекции. Подобных инфекций в практике врача большинство (абдоминальные, гинекологические, урологические инфекции, бронхиты и пневмонии, инфекции желчевыводящих путей, носоглотки, кожи и мягких тканей). Взаимодействующие микроорганизмы взаимно активируются и увеличивают свою вирулентность. Раннее применение химиотерапевтических средств должно прервать эти связи между микробами разных видов и уменьшить агрессивность инфекции, уменьшить общее количество микробов в очаге до пороговых, изменить спектр в пользу менее патогенных, легче поддающихся ликвидации с помощью неспецифических и иммунных механизмов защиты.

Резистентность микробов к антибиотикам и пути ее преодоления. В процессе эволюции сложились своеобразные отношения между микроорганизмами. Как правило, члены постоянного экологического сообщества достаточно защищены от химических факторов (антибиотиков), выделяемых их соседями против «пришельцев» в окружающую среду. Это может быть особый вариант структуры или обмена, в котором антибиотики не находят точки приложения, либо способность вырабатывать ферменты, разрушающие антибиотики соседей. Такое естественное, генетически устойчивое в поколениях свойство бактерий можно рассматривать как естественную резистентность. Именно благодаря ей антибиотики не обладают всеобъемлющим антимикробным действием, а разные их группы имеют свой спектр активности. Этот тип резистентности стабилен, хорошо известен и изначально определяет целесообразность применения той или иной группы антибиотиков и отдельных препаратов.

Гораздо более тревожной, ключевой проблемой современной антибиотикотерапии (химиотерапии вообще) является другой тип устойчивости микробов – приобретенная резистентность к препаратам, которые еще недавно оказывали безупречный лечебный эффект. Весьма характерной для последнего времени является опасность возникновения и распространения штаммов бактерий с выработанной полирезистентностью сразу к нескольким

или многим представителям различных групп антибиотиков. Лечение больных инфекциями, вызванными полирезистентными возбудителями, встречает большие трудности и не всегда успешно.

Известны *два основных механизма развития антибиотикорезистентности микробов* – с помощью хромосомных факторов устойчивости и с участием плазмидных (внехромосомных) факторов. Наличие антибиотика в среде необходимо для инициирования процесса выработки резистентности и для селекции устойчивых штаммов бактерий в масштабах популяции («селекционное давление»).

а) Хромосомный механизм антибиотикорезистентности не считается ведущим в клинике (порядка 10 % случаев устойчивости), однако для определенных видов бактерий и в отношении определенных препаратов он может иметь решающее значение. Хромосомная резистентность формируется в результате спонтанных мутаций, частота которых в популяциях оценивают в 10^{-12}– 10^{-7}, что с учетом быстрой размножаемости бактерий переводит ее из разряда редкой случайности в вероятность. Передаваемая в последующих поколениях бактерий мутация делает их резистентными, причем резистентность поддерживается последующими контактами с антибиотиком. Гены устойчивости, как правило, не передаются от бактерий одного вида микроорганизмам других родов и видов. Хромосомная резистентность имеет меньшее эпидемиологическое значение, чем плазмидная, хотя иногда наблюдаются вспышки инфекций (в том числе внутрибольничных), вызванных распространением возбудителей этого типа. Если же контакт мутантов с антибиотиками надолго прерывается, они постепенно освобождаются от несвойственных их природе генов устойчивости; чувствительность к антибиотику возвращается. Поскольку полезные для микроба мутации все же редки, у отдельного больного мало шансов с ней встретиться за время лечения, если он сразу не был заражен штаммом микробас такойрезистентностью.

б) Плазмидный механизм антибиотикорезистентности рассматривается в качестве основного. Плазмиды (R-фактор) – кольцевые двухцепочечные ДНК (1 – 3 % их общей массы) – свободно присутствуют в цитоплазме бактерии и непосредственно не связаны с хромосомами. Они способны к автономной (не связанной с делением клетки) редупликации и содержат участки (детерминанты), определяющие устойчивость микроба к одному или нескольким, иногда сразу к 10, химиотерапевтическим препаратам разной структуры. Плазмиды легко теряются бактерией в окружающую среду и могут поглощаться другими бактериями, но передача плазмид чаще происходит в результате конъюгации – временного сцепления бактериальных клеток (особенно характерна для грамотрицательных микробов) или трансдукции – переноса фагами (чаще среди грамположительных микробов). Именно легкость передачи плазмид, в том числе от естественно устойчивых бактерий чувствительным видам, лежит в основе эпидемического распространения антибиотикорезистентности микробов внутри больниц, среди населения и во внешней среде. Между хромосомами и плазмидами обнаружено взаимодействие – частый обмен генами, в том числе детерминантами устойчивости.

Кроме этих двух механизмов развития антибиотикорезистентности существует еще один, который обозначают как негенетический. Он представляет собой как бы временную консервацию бактерий (у возбудителей туберкулеза она может длиться годами, у других более кратковременна) ценой прекращения размножения. При этом химиотерапевтические средства, влияющие на синтезы белков, РНК, функции ДНК, образование стенки бактерий лишаются объекта своего действия. Достигается это путем формирования микробами латентных («персистирующих») форм: l-форм, сферопластов, протопластов и др. Если неспецифические тканевые защитные силы макроорганизма и иммунитет падают, латентные формы микробов возвращаются к родительским и начинают размножаться. При этом

восстанавливается активность антибиотиков, если исходные бактерии не были резистентными.

Основные *причины, приводящие к утрате чувствительности микробов к антибиотикам*, как в случае плазмидной, так и хромосомной резистентности, могут быть следующими: а) микробы начинают вырабатывать ферменты, инактивирующие антибиотик либо путем гидролиза (бета-лактамазы разного типа), либо, напротив, усложняющие его структуру с утратой активности, – аденилирование, фосфорилирование, ацетилирование (обычно грамотрицательные микробы через плазмидный механизм); б) изменяется проницаемость клеточной оболочки или цитоплазматической мембраны бактерии для антибиотиков (тетрациклинов, бета-лактамов, аминогликозидов), в результате чего они не могут проникнуть внутрь клетки к своим мишеням и оказать химиотерапевтический эффект; в) у микроорганизмов изменяется строение определенных участков рибосом, которые теряют способность связываться с антибиотиками, сохраняя, однако, свою метаболическую активность, в подобном же смысле может меняться структура белков-ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики или другие химиотерапевтические агенты (аминогликозиды, макролиды, левомицетин и др.).

Возможны и другие механизмы, а также сочетание разных способов защиты от антибиотиков у одного микроба. Важно также иметь в виду, что резистентность обычно носит перекрестный характер, т. е. устойчивость к препарату одной химической группы распространяется на другие препараты со сходным химическим строением или механизмом действия. Однако из этого правила есть немало исключений, которые выявляются у препаратов разных поколений.

Злободневность проблемы заставила выработать определенную **стратегию преодоления антибиотикорезистентности.** Для этого существуют и широко используются в медицине несколько направлений. Некоторые из них являются общими, другие касаются лишь отдельных групп антибиотиков.

1. Приобретенная тем или иным способом резистентность бактерий к антибиотику не является для них естественным состоянием, и, как только антибиотик надолго исчезает из среды, бактерии постепенно освобождаются от ненужного механизма. Устранение антибиотика возвращает одинаковый селекционный фон, в результате чего в среде и у носителей восстанавливается преобладание исходных чувствительных микроорганизмов. Последние обладают большими «естественностью» и темпами роста по сравнению со штаммами, геном которых модифицирован фактором резистентности, либо в цитоплазме присутствуют «чужие» плазмиды.

Отсюда следует важный для практики медицины вывод: периодическое (на 6 – 12 месяцев), но полное изъятие антибиотика, точнее всей группы с перекрестной резистентностью, из обращения восстанавливает на определенный срок его высокую терапевтическую активность. Такой путь преодоления устойчивости нетрудно использовать в отдельно взятом лечебном учреждении (например, для борьбы с внутрибольничной инфекцией), но в более широких масштабах его реализация затруднительна. В какой-то степени этот путь реализуется за счет согласованного оставления некоторых антибиотиков в качестве препаратов резерва (больше из-за серьезных побочных реакций на них). Они применяются лишь в тех случаях, когда другие препараты малоэффективны и им нет альтернативы.

2. Ограничение использования антибиотиков только теми случаями, где они действительно необходимы, т. е. запрет на назначение их без достаточных оснований, отказ от местного применения антибиотиков, которые предназначены для системной терапии и т. п. Теоретически это понимают все, но искоренить такую практику, особенно в амбулаторной медицине, очень трудно. Необходимо строжайшее соблюдение режима асептики и более широкое использование в практике лечения больных хирургического профиля других мето-

дов лечения (раскрытие и дренирование очага инфекции, промывание растворами антисептиков, использование полосканий, инстиляций антисептиками при рациональном выборе последних и т. п.).

3. Разработка препаратов, способных ингибировать ферменты бактерий, инактивирующие антибиотик. Это направление весьма успешно реализуется по отношению к бета-лактамазам (пенициллиназы подавляются сильнее, чем цефалоспориназы). Комбинации пенициллинов с такими ингибиторами («защищенные пенициллины») позволяют не только преодолеть приобретенную резистентность многих бактерий, но и расширить спектр действия антибиотика на некоторые виды микробов, которые ранее были устойчивы. Важно также усиление бактерицидного действия: МБК защищенных пенициллинов может снижаться на два порядка и более, в результате чего штаммы бактерий с умеренной устойчивостью (они часто составляют наибольший массив популяции) удается перевести в разряд высокочувствительных. «Защищенные пенициллины» занимают весьма важное место в современной химиотерапии. Направление это в целом развивают весьма интенсивно.

4. Наиболее радикальный путь преодоления антибиотикорезистентности состоит в постоянном поиске новых полусинтетических и полностью синтетических антибиотиков (т. е. не существующих в природе) за счет введения в основное ядро радикалов, придающих им высокую субстратную устойчивость к бета-лактамазам и иным инактивирующим ферментам. Это – путь создания новых антибиотиков, с которыми микробы не встречались и к которым у них нет готовых способов защиты, а имеющиеся малоэффективны. На этом пути созданы новые поколения почти во всех группах антибиотиков. Возможности химиотерапии значительно расширились, причем за счет подавления микробов, которые ранее считались исходно устойчивыми к препаратам данной группы. Однако микробы не остаются пассивными к появлению новых факторов их уничтожения (механизмы действия новых антибиотиков остаются теми же) и постепенно приобретают способы защиты. Поэтому безоглядное назначение препаратов новых поколений с сильным и расширившимся по спектру действием вскоре может привести к появлению резистентных штаммов бактерий (признаки этого уже есть). Все вопросы, рассмотренные в этом разделе главы, будут конкретизированы далее при изложении фармакологии разных групп антибиотиков.

БЕТА-ЛАКТАМЫ

Доминирующее положение в медицинской практике сейчас принадлежит бета-лактамным антибиотикам. К бета-лактамам относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы – вещества, имеющие в составе молекулы бета-лактамный цикл. Все бета-лактамные антибиотики нарушают синтез микробной стенки и оказывают в основном бактерицидное действие на чувствительные к ним микроорганизмы. Механизм действия бета-лактамов связан с необратимым ингибированием фермента транспептидазы, обеспечивающего образование пептидных связей между отдельными цепями пептидогликанов – «кирпичиков», из которых строится прочная клеточная стенка бактерий. Бактерии с «недостроенными» клеточными стенками (оболочками) подвергаются саморазрушению (лизису). Для макроорганизма эти антибиотики малотоксичны. Препараты разных групп различаются по спектру противомикробного действия, устойчивости к бета-лактамазам и другим свойствам.

Пенициллины. Природные пенициллины образуются различными видами плесневого гриба Penicillium. Наиболее активным и стойким из них является бензилпенициллин, выделенный еще Флемингом и Чейном. Он по-прежнему широко применяется в медицине и остается «эталонным» препаратом для изучения всего класса антибиотиков. Многие пре-

параты пенициллина (натриевая, калиевая, новокаиновая соли бензилпенициллина, бициллины, феноксиметилпенициллин) и сейчас получают биосинтетическим путем.

В 1957 г. из природных пенициллинов была выделена 6-аминопеницилланова кислота и на ее основе начаты разработки полусинтетических препаратов пенициллинового ряда уже без участия гриба («в колбе»). Полный синтез также возможен, но слишком дорог. Это позволило создать препараты с различными свойствами: а) устойчивые к соляной кислоте желудочного сока (сам бензилпенициллин разрушается ею) и всасывающиеся в ЖКТ (оксациллин, ампициллин); б) устойчивые к микробным ферментам – пенициллиназам и некоторым другим бета-лактамазам, – гидролизующим бензилпенициллин (оксациллин); в) с более широким спектром противомикробного действия (ампициллин, карбенициллин, пиперациллин и др.).

Бензилпенициллин. К этому антибиотику чувствительны многие грамположительные бактерии, грамотрицательные кокки, некоторые спирохеты. В терапевтических концентрациях бензилпенициллин вызывает гибель следующих микроорганизмов: стафилококков (большинство штаммов устойчиво), стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, возбудителей газовой гангрены, столбняка, дифтерии, сибирской язвы, а также спирохет (возбудителей сифилиса, возвратного тифа, лептоспироза), возбудителей актиномикоза.

При приеме через рот бензилпенициллин почти полностью разрушается соляной кислотой желудочного сока, поэтому основной способ введения – внутримышечные инъекции. В этом случае максимальная концентрация антибиотика в крови достигается через 15 – 30 мин, эффективная для большинства бактерий удерживается в течение 3 – 4 ч (при $T_{0,5}$ 30 – 60 мин). Поскольку препарат не оказывает остаточного антибактериального эффекта, ритм введения должен быть выдержан строго (с интервалами 4 – 6 ч), в зависимости от применяемых доз.

По особым показаниям бензилпенициллин (натриевую соль) можно вводить в вену, в артерию (остеомиелиты), в спинномозговой канал (менингиты – нельзя использовать калиевую соль (!)), ингаляционно в форме аэрозолей (гнойные процессы в дыхательных путях), в суставные сумки и серозные полости. Это позволяет создать ударные концентрации препарата в тканях, куда он слабо проникает при системном применении. При обширных ожогах тела, когда не удается осуществить внутримышечные или внутривенные инъекции препарата, можно использовать внутрикостный метод введения.

После всасывания бензилпенициллин быстро проникает в полости: плевральную, брюшную, перикардиальную; относительно легко он диффундирует в зону свежего абсцесса, но при хроническом течении последнего не проходит через капсулу. В обычных условиях бензилпенициллин очень плохо проникает в спинномозговую жидкость (ликвор). При наличии же воспалительных процессов в мозговых оболочках проницаемость гематоэнцефалического барьера возрастает и антибиотик обнаруживается в спинномозговой жидкости в больших количествах. Внутримышечным введением высоких доз (10 – 20 млн ЕД/сутки и более) можно достичь эффективных концентраций пенициллина в ликворе, что позволяет отказаться от эндолюмбального введения. В высоких концентрациях антибиотик обнаруживается в печени, в желчи, в коже, в стенке кишечника; в максимальных (в несколько раз больших, чем в крови) – в почках, в моче.

Около 60 – 70 % введенного бензилпенициллина выводится почками в неизменном виде, из них порядка 90 % путем активной секреции. При почечной недостаточности элиминация может резко затягиваться (до 10 ч). Около 20 – 30 % антибиотика разрушается в тканях (в основном в печени и легких). Остальное количество секретируется в желчные пути, оттуда поступает в кишечник и там не всасывается.

Быстрая элиминация бензилпенициллина требует частых инъекций. С целью продления действия антибиотика предложены труднорастворимые, медленно рассасывающи-

еся препараты, в частности *новокаиновая соль бензилпенициллина, бициллин-1 (бензатин), бициллин-5*. В воде эти препараты образуют суспензию и вводить их можно только глубоко в мышцы, гораздо реже, чем бензилпенициллин. Тем не менее при тяжелых и угрожающих жизни инфекциях предпочтение отдают внутримышечному или внутривенному введению растворимого препарата – бензилпенициллина (натриевой или калиевой соли), который позволяет надежнее контролировать течение процесса.

Осложнения. Несмотря на малую токсичность и неспособность к кумуляции, бензилпенициллин может давать побочные реакции. Наиболее распространенные и опасные из них имеют аллергическую природу (до 80 % всех осложнений). Бензилпенициллин вызывает их чаще других антибиотиков. Они могут проявляться в виде сыпи на коже, дерматита, бронхоспазма, анафилактического шока. Как причина анафилактического шока бензилпенициллин прочно занимает первое место среди лекарств.

Аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, могут возникать при любом способе назначения препарата, но чаще наблюдаются и тяжелее протекают при парентеральном введении. Поэтому перед применением пенициллина (это относится ко всем антибиотикам группы) проводится проба на его переносимость, которая не гарантирует от реакций, но позволяет исключить наличие явной сенсибилизации. Эта проба сама небезразлична и у высокосенсибилизированных больных может вызвать тяжелую реакцию. Сенсибилизация к пенициллинам может носить скрытый характер, т. е. развиваться в результате случайного (в семье, на работе) или производственного (сестры, фельдшера, врачи, фармацевты) контакта людей с антибиотиками. Особенно опасны для сенсибилизированных людей препараты бензилпенициллина продленного действия. В связи с широкой распространенностью явлений сенсибилизации к пенициллинам в настоящее время категорически не рекомендуется использование их наружно, а также без достаточных оснований (грипп, острые респираторные вирусные заболевания и т. п.). При возникновении анафилактического шока необходимо срочно вводить адреналин, а также антигистаминные средства (димедрол, дипразин и др.).

При внутримышечных инъекциях бензилпенициллина и, особенно, бициллинов может иметь место повреждение периферических нервов в результате контакта с ними антибиотика (параличи, парезы). При использовании больших доз бензилпенициллина или при введении в спинномозговой канал (эндолюмбально) у больных с повышенным внутричерепным давлением, эпилептическими судорогами в анамнезе могут возникать рвота, повышение рефлексов, напряжение шейных мышц, судороги. Эндолюмбальное назначение калиевой соли бензилпенициллина недопустимо в связи с токсическим действием иона калия на ЦНС. Внутримышечное введение бициллинов весьма болезненно, в месте инъекции долго сохраняются инфильтраты, иногда возникают асептические некрозы мышцы.

Ряд осложнений пенициллинотерапии обусловлен химиотерапевтическим эффектом. Например, изредка наблюдаются так называемые реакции обострения (чаще при лечении сифилиса, сепсиса), связанные с освобождением токсических продуктов из микробов при их массивной гибели. Более характерна суперинфекция нечувствительными к антибиотику бактериями (кишечная, синегнойная палочки и др.) либо микробами с приобретенной устойчивостью (стафилококки и др.). Суперинфекция дрожжевыми грибами встречается значительно реже, чем при применении антибиотиков широкого спектра.

Показания к применению. Бензилпенициллин остается препаратом выбора при любых инфекциях, вызванных чувствительной флорой. В подобных случаях он превосходит по эффективности все другие антибиотики и, исключая вероятность аллергических реакций, дает наименьшее число осложнений. Наличие сенсибилизации требует отказа не только от бензилпенициллина, но и от пенициллинов вообще. В качестве альтернативы могут применяться цефалоспорины, но примерно у 10 – 15 % больных сенсибилизация к антибиотикам

обеих групп носит перекрестный характер, в связи с чем безопаснее применять антибиотики других химических классов (макролиды, ванкомицин и др.).

Бензилпенициллин как препарат выбора назначают при заболеваниях, вызванных чувствительными (!) штаммами стрептококков (ангины, гнойные осложнения ран, сепсис, остеомиелит, абсцессы и флегмоны, пневмонии, эндокардиты, отиты, маститы и др.), пневмококков (пневмонии, менингиты и др.), менингококков. Этот антибиотик применяют для лечения сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка, дифтерии, гонореи, сифилиса, актиномикоза.

Низкая токсичность бензилпенициллина позволяет варьировать его дозами в очень широких пределах: от 2 000 000 ЕД до 20 000 000 – 40 000 000 ЕД в сутки и более. Бензилпенициллина натриевую (или калиевую) соль вводят внутримышечно каждые 4 – 6 ч. Растворы антибиотика готовят перед инъекцией; в течение суток их активность резко падает. Длительность лечения может колебаться от нескольких дней до 2 месяцев и более. При сепсисе, тяжелых эндокардитах, а также в начале терапии столбняка и газовой гангрены отдается предпочтение внутривенному способу введения натриевой соли бензилпенициллина (капельно или фракционно через 1 – 1,5 ч), в этих случаях больной может получать около 10 000 000 ЕД антибиотика в сутки.

Бензилпенициллина новокаиновую соль в виде суспензии вводят только внутримышечно 2 раза в сутки, инъекции менее болезненны, чем натриевой и калиевой соли или бициллинов. Суспензию готовят асептически непосредственно перед употреблением. Высвобождение бензилпенициллина из этой лекарственной формы происходит медленно, и после однократного введения терапевтическая концентрация сохраняется до 12 ч.

Бициллин-1 (бензатин) и *бициллин-5* (смесь бициллина-1 и новокаиновой соли бензилпенициллина в соотношении 4: 1) в виде суспензий применяют только внутримышечно. В зависимости от дозы бициллин-1 вводят 1 раз в 1 – 2 недели, бициллин-5 – 1 раз в 3 – 4 недели. Бициллины можно применять лишь в тех случаях, когда известно, что больной не проявляет повышенной чувствительности к пенициллинам. К назначению бициллинов прибегают при инфекциях, вызванных высокочувствительными возбудителями, а также при отсутствии возможности регулярного введения препарата (эвакуации раненых). Применяют бициллины также для лечения ревматизма (стрептококковая инфекция) и сифилиса. Бициллин-5 особенно удобен для круглогодичной профилактики рецидивов ревматизма.

Феноксиметилпенициллин в отличие от бензилпенициллина содержит в молекуле феноксиметильную группу. Обладает высокой кислотоустойчивостью, что делает его ценным в тех случаях, когда парентеральное введение бензилпенициллина почему-либо невозможно. По спектру противомикробного действия не отличается от последнего. Феноксиметилпенициллин сравнительно хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, однако создает в крови относительно небольшие концентрации. Поэтому он не может быть рекомендован при тяжелых инфекциях. Препарат иногда дает побочные реакции, характерные для бензилпенициллина, а также тошноту, рвоту, понос. Противопоказан при повышенной чувствительности к пенициллинам. Назначают феноксиметилпенициллин в основном при инфекциях средней тяжести внутрь, в таблетках или в виде суспензии (главным образом детям), 4 – 6 раз в сутки.

Различные полусинтетические пенициллины имеют свои характерные особенности. Ниже приводится краткая характеристика наиболее распространенных препаратов.

Оксациллин – по противомикробному спектру сходен с бензилпенициллином. Отличается от него высокой устойчивостью к пенициллиназам, в том числе вырабатываемым большинством стафилококков. Оксациллин не разрушается соляной кислотой желудочного сока и после приема внутрь натощак быстро, хотя и не полностью (на 30 – 50 %), всасывается. Терапевтические концентрации в крови достигаются приемом внутрь по 0,5 препарата каж-

дые 6 ч и парентеральным введением в половинной дозе. До 90 – 95 % антибиотика связывается с белками плазмы, что способствует удержанию стабильной концентрации, но ухудшает проникновение в ткани. Большая часть антибиотика выделяется с мочой, меньшая – с желчью. Оксациллин обычно хорошо переносится. Основным показанием к его применению является инфекция, вызванная устойчивыми к бензилпенициллину пенициллиназообразующими стафилококками. При заболеваниях, возбудителями которых являются чувствительные к бензилпенициллину микроорганизмы, оксациллин менее эффективен по сравнению с последним. Противопоказан при повышенной чувствительности к пенициллинам.

Ампициллин – первый представитель группы пенициллинов с широким спектром противомикробного действия, обладающий активностью как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микробов. Препарат разрушается пенициллиназами и другими бета-лактамазами. Задерживает рост кокков (не вырабатывающих бета-лактамазы), в том числе энтерококков, части штаммов сальмонелл, дизентерийной и кишечной палочек, отдельных штаммов протея. В отношении грамположительных бактерий в 3 – 4 раза слабее бензилпенициллина, но по действию на грамотрицательную флору нередко превосходит тетрациклины и левомицетин. Поэтому в качестве главного показания к применению антибиотика рассматривают инфекции, вызванные чувствительной к нему флорой у ослабленных больных с низкой сопротивляемостью, у которых другие антибиотики плохо переносятся или возбудители стали резистентными к ним. Исключение составляют стафилококки, некоторые штаммы кишечной палочки, протея и сальмонелл, вырабатывающие пенициллиназы. Ампициллин устойчив к соляной кислоте желудочного сока, довольно быстро, но не полностью (от 35 до 65 % принятой дозы) всасывается из желудочно-кишечного тракта (производное ампициллина — *амоксициллин* – лучше всасывается из ЖКТ и создает более высокие концентрации в плазме и тканях). В плазме крови ампициллин незначительно (до 15 – 20 %) связывается с белками. Из организма выводится с мочой и желчью, где создаются высокие концентрации препарата. В связи с этим с успехом используется при инфекциях желчеи мочевыводящих путей. Прием 0,5 – 1,0 ампициллина внутрь с интервалом 6 – 8 ч обеспечивает сохранение его концентрации на терапевтическом уровне, при внутримышечном применении тех же доз интервалы между введениями следует сократить до 4 – 6 ч.

Возможность перорального приема и широкий спектр действия сделали ампициллин (и амоксициллин) одним из наиболее употребляемых антибиотиков. Это привело, в свою очередь, к росту резистентности бактерий, которая достигает в среднем 40 – 60 % устойчивых штаммов из числа выделенных в клиниках (стафилококки более 90 %). При инфекциях, вызванных грамположительной флорой, ампициллин целесообразно комбинировать с оксациллином (препарат *«ампиокс»*).

Подобно другим пенициллинам, ампициллин способен вызывать аллергические реакции, которые, однако, развиваются реже, чем при лечении бензилпенициллином; прием внутрь нередко сопровождается тошнотой, метеоризмом, поносом, может возникать дисбактериоз. Возможно развитие суперинфекции устойчивыми штаммами возбудителей (стафилококками и др.), особенно у больных с хроническими заболеваниями.

«Ампиокс» – комбинированный препарат ампициллина с оксациллином (соотношение компонентов 2: 1 для парентерального введения и 1:1 – дляприема внутрь в виде капсул). Предполагалось, что в этой комбинации расширится спектр действия и повысится эффективность ампициллина, в том числе его противостафилококковый (достаточно слабый) эффект, к тому же этот антибиотик повысит активность оксациллина. Опыт показал, что эти надежды практически не оправдались. Сам оксациллин структурно (как субстрат) устойчив к разрушающему действию многих, но далеко не всех пенициллиназ, однако он не оказывает ингибирующего влияния на стафилококковые бета-лактамазы, тем более не влияет на них в других микроорганизмах. Поэтому резистентные к ампициллину штаммы

бактерий остаются такими же и в присутствии оксациллина. Сейчас отношение к ампиоксу стало весьма скептическим, а выбор обычно делается в пользу «защищенных пенициллинов» (см. ниже) и других ХТС (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, ванкомицин и др.).

Карбенициллин – является представителем II поколения полусинтетических пенициллинов с широким спектром действия. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки, протея. Разрушается бета-лактамазами и не действует на пенициллиназообразующие бактерии (стафилококки и др.). По влиянию на грамположительных возбудителей, чувствительных к бензилпенициллину, существенно уступает последнему. Рассматривается как препарат резерва для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой (относятся к «проблемным» инфекциям). Однако чувствительные штаммы этого возбудителя быстро приобретают устойчивость к карбенициллину, вследствие чего его обычно комбинируют с аминогликозидным антибиотиком гентамицином (нельзя смешивать оба антибиотика в одном шприце или инфузионном растворе).

Карбенициллин разрушается соляной кислотой и поэтому вводится парентерально (в мышцу, в вену). Поскольку препарат выделяется преимущественно почками, в моче создаются высокие концентрации, достаточные для лечения инфекций мочевыводящих путей. Карбенициллин отличается довольно низкой токсичностью. Подобно другим пенициллинам, способен вызывать аллергические реакции.

Пиперациллин – относится к полусинтетическим пенициллинам III поколения. Имеет широкий спектр действия, включающий грамположительные и грамотрицательные бактерии. Отличается более высокой, чем карбенициллин, активностью в отношении грамотрицательных возбудителей и особенно синегнойной палочки. Разрушается бета-лактамазами. Применяется при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами (перитонит, менингит, пневмония, абсцесс легкого, сепсис, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, инфицированные раны, ожоги, гонорея и т. д.), а также для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. При сепсисе, вызванном синегнойной палочкой, используется в сочетании с гентамицином. Пиперациллин вводят обычно внутривенно капельно (или струйно), при среднетяжелом течении заболевания – внутримышечно (в 2 – 4 введения) из расчета 100 – 200 мг/кг (до 300 мг/кг) массы тела в сутки. Препарат хорошо проникает в ткани, мало метаболизируется в организме, выводится почками. Может вызывать аллергические реакции, при длительном применении возможны лейкопения, тромбоцитопения, кровотечение, суперинфекция.

Цефалоспорины. Способность гриба Cephalosporum acremonium образовывать семь химически сходных антибиотиков обнаружена в конце 1940-х гг. Однако по разным причинам ни один из них не нашел применения в медицине. На основе общего химического ядра природных цефалоспоринов (7-аминоцефалоспорановой кислоты) в дальнейшем были получены многочисленные полусинтетические препараты. В настоящее время группа цефалоспориновых антибиотиков чрезвычайно многочисленна. Препараты принято различать по поколениям.

Цефазолин (кефзол), цефалексин (кефлекс) являются цефалоспоринами I поколения.Ониобладают высокой активностью против грамположительной флоры, некоторых представителей грамотрицательной флоры и сопоставимы по спектру и силе действия с пенициллинами (ампициллином). При том же механизме антимикробного действия цефалоспорины I поколения обладают, по-видимому, большим числом точек приложения в микробной клетке и устойчивостью к некоторым бета-лактамазам. Цефазолин и цефалексин активны против стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину, и являются хорошими заменителями большинства противостафилококковых антибиотиков. Кроме стафилококков, к этим анти-

биотикам чувствительны стрептококки, пневмококки, большинство штаммов менингококков, гонококков, возбудители дифтерии, газовой гангрены, а также актиномицеты. На грамотрицательную флору цефалоспорины I поколения действуют слабее. Они подавляют рост сальмонелл, некоторых штаммов шигелл, кишечной палочки и др. К ним первично резистентны синегнойная палочка, протей, энтерококки, бактероиды. В настоящее время начинают распространяться штаммы с приобретенной резистентностью к цефалоспоринам I поколения (стафилококки и др.).

Цефалоспорины I поколения применяются при инфекциях верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит), пневмониях, эндокардите, перитоните, остеомиелите, отитах, синуситах, фурункулезе, раневых инфекциях, инфицированных ожогах, инфекциях мочевыводящих путей, для профилактики хирургических инфекций (цефазолин) и других; плохо проникают через ГЭБ.

Цефазолин не всасывается при приеме внутрь, а цефалексин, напротив, хорошо резорбируется и в этом отношении в 2 – 3 раза превосходит ампициллин. Цефазолин отличается более высокой активностью и лучше других препаратов I поколения проникает в ткани. При острых системных инфекциях его вводят внутримышечно (или в вену) по 0,5 – 1,0 каждые 6 – 8 ч. Цефалексин назначают внутрь в основном при инфекциях средней тяжести в виде капсул, таблеток, суспензии по 0,25 – 0,5 4 раза в сутки.

Цефаклор и *цефуроксим* – представители цефалоспоринов II поколения – в целом эффективны в отношении тех же возбудителей, что и препараты I поколения. Однако имеют в спектре больше грамотрицательных бактерий и слабее действуют на грамположительных. Устойчивы к действию многих бета-лактамаз. Применяются при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, отите, гонорее и др. Цефаклор назначается внутрь в виде капсул по 0,25 3 раза в сутки. Цефуроксим удовлетворительно проникает через ГЭБ и считается препаратом выбора при менингитах, вызванных менингококками и гемофильной палочкой. Его вводят внутривенно с интервалами 8 – 12 ч.

Цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум), цефтриаксон (лонгацеф), цефоперазон (цефобид) относятся к цефалоспоринам III поколения. Эта группа антибиотиков в настоящее время – одна из наиболее многочисленных и широко применяемых. Цефалоспорины III поколения отличаются высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Цефтазидим и цефоперазон эффективны против синегнойной палочки. Вместе с тем по действию на стафилококки, стрептококки, энтерококки и другие грамположительные бактерии цефалоспорины III поколения уступают препаратам I и II поколений. Все препараты устойчивы к бета-лактамазам; лучше, чем другие цефалоспорины, проникают в ткани, в том числе в ЦНС (кроме цефоперазона). Большей частью выводятся из организма почками в неизменном виде, только цефтриаксон и цефоперазон преимущественно выделяются с желчью.

Показания к назначению цефалоспоринов III поколения включают инфекции разной локализации, вызванные чувствительными микроорганизмами: пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, уха, горла, носа, сепсис, менингит, эндокардит, инфекции костей и мягких тканей, брюшной полости и др. Применяются эти антибиотики парентерально (внутримышечно и внутривенно). Средняя разовая доза для взрослых составляет 1,0 – 2,0 (в тяжелых случаях до 4,0). Интервалы между введениями варьируют: цефотаксим и цефтазидим внутримышечно вводят 2 – 3 раза в сутки, цефтриаксон и цефоперазон – 1 – 2 раза.

Достижением последних лет является разработка и внедрение в практику цефалоспоринов IV поколения:*цефпиром (кейтен), цефепим (максипим)*. Эти антибиотики по сравнению с другими цефалоспоринами имеют наиболее широкий спектр противомикробного действия. К ним чувствительны грамотрицательные (в том числе синегнойная палочка), грамположительные бактерии, они слабоактивны в отношении анаэробов. Особенности

строения препаратов обеспечивают хорошее проникновение в разные органы и ткани (хуже в ЦНС), высокую устойчивость к бета-лактамазам. Применяются они при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, сепсисе, хирургической инфекции и т. п., в том числе при смешанной инфекции и для «эмпирической» терапии (до установления возбудителя). Вводят цефпиром (внутривенно), цефепим (внутривенно или внутримышечно) каждые 12 ч в суточной дозе 2,0 – 4,0.

При лечении цефалоспоринами возможны аллергические реакции. Больным, имеющим в анемнезе анафилактические реакции на пенициллины, не должны назначаться цефалоспорины. Цефалексин и другие препараты, которые применяются внутрь, иногда вызывают тошноту, понос, дисбактериоз. Многие препараты II и особенно III поколения могут вызывать суперинфекцию устойчивыми грамположительными возбудителями (стафилококками и др.).

Монобактамы *(азтреонам)*. Антибиотики этой группы имеют в своей структуре моноциклическое бета-лактамное кольцо. Азтреонам (*азактам*) является первым представителем монобактамов, предложенным в клиническую практику. Препарат проявляет высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протея, клебсиелл, серраций и др.) и не действует на грамположительные бактерии, бактероиды и другие анаэробы. Обладает высокой устойчивостью к бета-лактамазам, вырабатываемым грамотрицательными аэробными бактериями.

Применяется (препарат резерва) при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, менингите, пневмонии, сепсисе, послеоперационных инфекционных осложнениях и т. д. Вводят азтреонам внутримышечно или внутривенно по 0,5 – 1,0 2 – 3 раза в сутки (в тяжелых случаях до 8,0 в сутки). Препарат хорошо переносится, его можно применять (осторожно) у больных с аллергией на пенициллины и цефалоспорины. Иногда провоцирует суперинфекцию устойчивыми бактериями.

Карбапенемы *(имипенем, меропенем)*. Это новая перспективная группа бета-лактамных антибиотиков. Препараты имеют широкий спектр противомикробного действия. К ним чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, включая синегнойную палочку. Препараты устойчивы к бета-лактамазам. «Тиенам» представляет собой комбинацию карбапенемного антибиотика имипенема с циластатином – веществом, которое предупреждает быстрое разрушение имипенема ферментом дегидропептидазой в почках. Имипенем и меропенем (меронем) хорошо проникают в ткани и жидкости организма, выводятся почками в активном виде. Применяются при тяжелых инфекциях (в том числе вызванных невыявленными или несколькими возбудителями) разной локализации, главным образом в случаях устойчивости возбудителей к другим антибиотикам. Вводить эти препараты можно внутривенно и внутримышечно, дозы и схемы лечения подбираются индивидуально. Из побочных эффектов возможны тошнота, рвота, понос, изменения со стороны крови, аллергические реакции (нельзя применять у больных с аллергией на пенициллины) и др. В месте введения иногда возникают покраснение, болезненность, тромбофлебиты.

Ингибиторы бета-лактамаз — *клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам* – также относятся к бета-лактамам, но обладают очень слабым противомикробным действием, при этом они подавляют активность многих ферментов группы бета-лактамаз (в том числе пенициллиназ), разрушающих пенициллиновые и другие бета-лактамные антибиотики. Способность микроорганизмов вырабатывать эти ферменты (всего выявлено более 400 видов различных микробных бета-лактамаз) является основной (но не единственной) причиной природной и приобретенной резистентности к антибиотикам пенициллинового ряда и многим цефалоспоринам. Для преодоления устойчивости антибиотики, которые разрушаются бета-лактамазами (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, пиперациллин и др.),

комбинируют с ингибиторами этих ферментов. Промышленностью выпускается ряд комбинированных препаратов («защищенных бета-лактамов»): *«сультамициллин» («уназин»)*, в состав которого входят ампициллин и сульбактам; *«амоксиклав» («аугментин»)*, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту; *«тазоцин»* – пиперациллин и тазобактам, «*сульперазон*» – цефоперазон и сульбактам.

Сравнительная характеристика основных представителей разных групп бета-лактамных антибиотиков представлена в табл. 8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика бета-лактамных антибиотиков

Препарат	Устойчивость к бета-лактамазам	Основной спектр	
		грамположительные бактерии	грамотрицательные бактерии
Бензилпенициллин и его соли	–	+++	–
Оксациллин	+	++	–
Ампициллин	–	+	+
Карбенициллин	–	+–	++
Пиперациллин	–	+	++
Цефазолин	+	++	+
Цефаклор	++	++	++
Цефотаксим	++	+	+++
Цефепим	+++	++	+++
Азтреонам	+++	–	+++
Имипенем («Тиенам»)	+++	+++	+++

ВАНКОМИЦИН

Антибиотик гликопептидной структуры; в медицине его применение началось в 1956 г. как специального противостафилококкового препарата. Ванкомицин подавляет синтез микробной стенки и одновременно нарушает функцию клеточной мембраны у бактерий, вследствие чего оказывает сильное бактерицидное действие. Спектр его противомикробного действия включает прежде всего различные виды стафилококков (природно устойчивых ко многим антибиотикам) и некоторые другие грамположительные бактерии. Главное достоинство ванкомицина – низкая частота резистентности стафилококков (0 – 5 %) и отсутствие перекрестной устойчивости со всеми другими антибиотиками.

Показания к применению ванкомицина весьма строги (антибиотик резерва). Это – тяжелые инфекции разной локализации: сепсис, эндокардиты, менингиты, остеомиелиты, пневмонии и т. д., вызванные резистентными к другим антибиотикам стафилококками. Вводят ванкомицин внутривенно капельно по 0,5 3 – 4 раза в сутки, при этом он раздражает вены, возможны тромбофлебиты. Ванкомицин довольно токсичный антибиотик. Наиболее опасно его нефротоксическое и ототоксическое действие. При быстром введении вызывает массивное высвобождение гистамина из тучных клеток, приводящее к снижению артериального давления, расширению сосудов кожи и появлению красной сыпи. Эти явления можно предупредить предварительным введением антигистаминных препаратов (димедрола и др.). Для лечения псевдомембранозного колита ванкомицин назначают внутрь, поскольку он практически не всасывается в ЖКТ, системные реакции на него отсутствуют.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ

Циклические полипептидные антибиотики — *полимиксины М* и *В* – получены в конце 1940-х – начале 1950-х гг. Механизм их противомикробного действия заключается в связывании с фосфолипидами цитоплазматической мембраны бактерий, что приводит к увеличению проницаемости мембраны и потере микробом жизненно важных метаболитов. Полимиксины оказывают бактерицидное действие преимущественно на грамотрицательную флору. К ним высокочувствительны кишечная и дизентирийная палочки, сальмонеллы, клебсиеллы, энтеробактер и ряд других бактерий, но наиболее ценным качеством антибиотиков является сильное действие на большинство (80 – 85 %) штаммов синегнойной палочки. В связи с этим полимиксины нередко рассматриваются как специально противосинегнойные антибиотики.

Полимиксины не всасываются из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь, при парентеральном введении плохо проникают в ткани. Основной способ использования их в медицине – местное применение (в виде раствора, линимента, мази) при лечении ран, ожогов, инфицированных синегнойной палочкой. К парентеральному введению полимиксина В прибегают в исключительных случаях при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательной, преимущественно синегнойной флорой, устойчивой к другим антибиотикам (сепсис, менингит, пневмония, инфекции мочевыводящих путей). Перорально назначают полимиксин М (в таблетках по 500 000 ЕД 4 – 6 раз в сутки взрослым) при инфекционных энтероколитах (редко), для стерилизации кишечника перед операцией на желудочно-кишечном тракте.

Полимиксины относятся к высокотоксичным антибиотикам. Побочные эффекты чаще возникают при парентеральном применении препаратов. На первое место выходят нейротоксические эффекты (головокружение, головная боль, атаксия, нарушения зрения, речи и др.) и нефротоксическое действие. Аллергические реакции редки. Возможна суперинфекция устойчивой грамположительной флорой.

ПОЛИЕНЫ

Полиеновые антибиотики (*нистатин, леворин, амфотерицин В, амфоглюкамин* и др.) с высокой избирательностью действуют на различные виды условно-патогенных и патогенных грибов (рода Candida и др.) и не действуют на бактерии. Эти антибиотики будут рассмотрены в главе *«Противогрибковые средства»*.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Группа аминогликозидов представлена более чем 10 природными антибиотиками I – II поколений (*стрептомицин, мономицин, канамицин, гентамицин* и др.) и несколькими полусинтетическими – III поколения, полученными на их основе (*амикацин* и др.). Они близки по своим свойствам и различаются главным образом по токсичности, степени развития и распространению штаммов с приобретенной резистентностью. Эти антибиотики характеризуются:

а) способностью подавлять синтез белков в микробной клетке вследствие связывания с малой субъединицей рибосом. При этом функция рибосом нарушается необратимо, что приводит к подавлению начального этапа синтеза белка, неправильному считыванию кода матричной РНК и включению «не тех» аминокислот в белок, разрушению полисом и гибели микробной клетки (бактерицидному эффекту);

б) очень сходным спектром антибактериального действия с весьма ценной для клиники преимущественной направленностью его на грамотрицательную флору;

в) довольно высокой токсичностью, которая выражается в специфическом повреждении почек (нефротоксический эффект), слухового и вестибулярного аппарата (ототоксический эффект), более редким осложнением является миорелаксирующее действие, которое проявляется в ослаблении дыхания, снижении мышечного тонуса и двигательной функции;

г) близкими фармакокинетическими свойствами – они практически не всасываются из ЖКТ, не проникают через ГЭБ и не создают в мозгу и ликворе терапевтических концентраций, слабо связываются с белками плазмы и распределяются в основном во внеклеточной жидкости. Практически не подвергаются биотрансформации и выводятся почками в активном виде, создавая в моче высокие концентрации.

Антибактериальный спектр аминогликозидов довольно широк: они подавляют рост многих кокков (стафило-, стрепто-, пневмококки), хотя и уступают в этом отношении бета-лактамам, микобактерий туберкулеза, некоторых простейших. Однако наиболее ценным качеством этих антибиотиков является выраженное влияние на грамотрицательную аэробную флору – кишечную палочку, синегнойную палочку (не все препараты), клебсиелл и ряд других энтеробактерий – частых возбудителей раневых и послеоперационных инфекций, острых и хронических инфекций дыхательных путей, моче- и желчевыводящих путей.

Аминогликозиды I поколения *(стрептомицин, мономицин, канамицин)* в настоящее время применяются весьма ограниченно из-за широкого распространения резистентных штаммов бактерий и высокой токсичности. Так, стрептомицин сейчас практически используется только при лечении туберкулеза, а также для профилактики и терапии ряда особо опасных инфекций (чума, туляремия). Широко применявшаяся в прошлом комбинация бензилпенициллина со стрептомицином сохранила ограниченное значение лишь при лечении энтерококкового эндокардита. Из-за высокой нефротоксичности мономицин разрешается использовать только для лечения кожного лейшманиоза.

Несколько более широким остается пока применение канамицина, как местное, так и системное. Канамицина моносульфат (в таблетках) иногда используют при инфекциях желудочно-кишечного тракта (дизентерия, энтероколит), а также для санации кишечника при подготовке к операциям на желудочно-кишечном тракте; канамицина сульфат (парентерально) – при лечении туберкулеза (в ряде случаев сохраняет эффективность при устойчивости туберкулезной палочки к стрептомицину). Однако в последние годы наблюдается прогрессирующее распространение устойчивых к канамицину штаммов бактерий, в связи с чем этот антибиотик стал ненадежным. Резистентность микробов к стрептомицину и канамицину чаще всего не сопровождается устойчивостью к аминогликозидам II и III поколений, которые сегодня широко применяются в химиотерапии.

Аминогликозиды II поколения *(гентамицин)* и III поколения (*тобрамицин, сизомицин, амикацин* и др.). Особое достоинство этих препаратов заключается в выраженной активности против большинства клинических штаммов синегнойной палочки, энтеробактера, клебсиелл и ряда других бактерий (в том числе некоторых грамположительных), устойчивых к препаратам I поколения и антибиотикам других групп. Порог чувствительности некоторых видов бактерий к аминогликозидам может быть существенно, иногда в десятки раз, снижен путем комбинирования их с пенициллинами широкого спектра (карбенициллин, ампициллин и др.) или цефалоспоринами. К амикацину чувствительна и туберкулезная палочка.

Гентамицин, тобрамицин, амикацин применяют главным образом при тяжелых инфекциях (сепсисе, пневмонии, эндокардите, инфекциях мочевыводящих путей и др.), вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Вводят препараты внутримышечно или внутривенно: гентамицин и тобрамицин – каждые 8 ч (всего 5 мг/кг в сутки); амикацин – каждые 8 – 12 ч (всего 15 мг/кг в сутки). Гентамицин используют

также местно при лечении инфицированных ран, ожогов и других поражений кожи (в виде раствора, крема, мази), при инфекционных заболеваниях глаз (в виде глазных капель).

При парентеральном применении аминогликозидов необходим систематический контроль за функцией почек, состоянием слуха и вестибулярного аппарата. Эти антибиотики не показаны больным с заболеваниями почек, при нарушении слуха и вестибулярной функции, при беременности, миастении. Амикацин отличается от остальных аминогликозидов меньшим ототоксическим и нефротоксическим действием и частым сохранением эффекта против бактерий, приобретших резистентность к другим представителям группы.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины относятся к антибиотикам с наиболее широким спектром антимикробного действия. Первый антибиотик этой группы – хлортетрациклин – был выделен в 1948 г. На начальном этапе развития химиотерапии биосинтетические препараты – хлортетрациклин, окситетрациклин, а затем тетрациклин – имели важное значение в медицине. Сейчас в связи с созданием ряда высокоэффективных и менее токсичных бета-лактамов область применения тетрациклинов существенно сузилась, а хлортетрациклин и окситетрациклин утратили свое значение. Тетрациклин также назначают довольно редко, так как к реальным концентрациям этого антибиотика в тканях уже устойчиво большинство ранее чувствительных микроорганизмов. Практический интерес представляют лишь полусинтетические тетрациклины – *метациклин* (*рондомицин*)и*доксициклин* (*вибрамицин*). Общие свойства этих препаратов следующие:

а) способность ингибировать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они связываются с малой субъединицей рибосомы, в результате чего нарушается присоединение транспортных РНК, приносящих аминокислоты к рибосоме, и приостанавливается процесс удлинения полипептидной цепи. Все тетрациклины оказывают только бактериостатический эффект в фазе активного роста микробов;

б) сходный спектр противомикробного действия;

в) способность связывать в труднодиссоциирующий комплекс и выводить из обмена биологически важные двухвалентные ионы – железа, кальция, цинка и др. (с этим свойством антибиотиков связаны как антимикробный, так и токсический эффекты);

г) большая липофильность, обеспечивающая препаратам высокую степень всасывания из ЖКТ (до 80 % и более); способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях; долго удерживать терапевтические концентрации в организме. Частичная (около 50 % дозы) биотрансформация происходит в печени, а выделение – с мочой и с желчью.

Спектр противомикробного действия тетрациклинов довольно широк: они оказывают влияние на рост ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, холерного вибриона, спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазм, некоторых видов простейших (амебы, малярийный плазмодий).

Противомикробная активность метациклина и доксициклина по действию на бактериальную флору приближается скорее к бензилпенициллину, чем к аминогликозидам: грамотрицательные бактерии кишечной группы практически полностью резистентны к этим антибиотикам. Приобретенная устойчивость носит перекрестный характер (ко всем препаратам группы).

Довольно высокая частота штаммов кокков, гемофильной и кишечной палочки с приобретенной резистентностью не исключает применения тетрациклинов как антибиотиков «второго ряда» при инфекциях этими бактериями, устойчивыми к пенициллинам, цефало-

споринам, макролидам, аминогликозидам. Тетрациклины при этом оказывают независимое действие и могут быть эффективными.

Показания к применению тетрациклинов многочисленны. Назначают их при инфекциях, вызванных риккетсиями (сыпной тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор, лихорадка Ку и др.), микоплазмами (возбудителями атипичной пневмонии), хламидиями (трахома, орнитоз, пситакоз, мочеполовой хламидиоз и др.), а также используют для лечения газовой гангрены, дизентерии, лептоспироза, опасных высококонтагиозных инфекций (в сочетании с аминогликозидами) – чумы, бруцеллеза, туляремии, сибирской язвы, холеры. Назначают также (в последнее время реже) при пневмониях, бронхитах, инфекциях ЛОР органов (тонзиллиты, синуситы, отиты), моче- и желчевыводящих путей, остеомиелите, инфицированных ожогах и ранах, при сифилисе и гонорее (в случаях аллергии на бензилпенициллин).

Тетрациклины обычно назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой): тетрациклин по 0,25 4 раза в сутки, метациклин по 0,3 2 – 3 раза в сутки, доксициклин – 0,2 однократно в первый день лечения, в последующие дни по 0,1 1 раз в сутки. Принимать препараты лучше во время или после еды. Всасывание из ЖКТ заметно снижается при одновременном приеме молочных продуктов, препаратов железа, антацидов. При тяжелых формах гнойно-септических заболеваний тетрациклина гидрохлорид вводят внутримышечно (инъекции болезненны) по 0,05 – 0,1 2 – 3 раза в сутки, иногда в полости (плевральную, брюшную) в разовой дозе 0,025 – 0,1; доксициклина гидрохлорид вводят внутривенно капельно (за 1 – 2 ч) по 0,1 – 0,2 в сутки.

Побочные эффекты при использовании тетрациклинов возникают нередко. При пероральном приеме тетрациклины могут оказывать раздражающее действие на слизистые пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, поносы), а при внутривенном введении – на стенку вены (флебиты). Тетрациклины способны нарушать функцию печени (гепатотоксическое действие особенно выражено при беременности) и оказывать отрицательное влияние на иммунную систему. Тетрациклины образуют комплексные (хелатные) соединения с фосфорнокислым кальцием в костях и зубах у детей, в связи с чем задерживают рост костей, зубы окрашиваются в желтый цвет, нарушается развитие зубной эмали, возникает кариес. По этой причине тетрациклины не следует назначать детям до 12 лет, беременным и кормящим женщинам. Встречаются осложнения аллергической природы. В результате суперинфекции иногда отмечаются кандидозы, энтероколиты стафилококковой и иной этиологии, псевдомембранозный колит.

ЛЕВОМИЦЕТИНЫ

Основной представитель группы — *левомицетин (хлорамфеникол)* – выделен в 1947 г., а спустя два года был налажен его синтез в промышленных масштабах. Левомицетин является ингибитором синтеза белка в микробных клетках. Он избирательно связывается с большой субъединицей рибосом, ингибирует фермент пептидилтрансферазу и прекращает удлинение полипептидных цепей. Левомицетин оказывает бактериостатический эффект в фазе активного роста микроорганизмов. На некоторые высокочувствительные штаммы бактерий может оказывать бактерицидное действие.

Спектр противомикробного действия левомицетина весьма широк, но в полной мере реализовать его в медицине не удается из-за высокой токсичности антибиотика. Область применения левомицетина сегодня значительно сузилась, и его следует рассматривать как антибиотик резерва. Левомицетин подавляет рост большинства штаммов пневмококков, стрептококков, стафилококков, менингококков, гемофильной палочки, бруцелл, риккетсий, хламидий, микоплазм, холерного вибриона. К нему чувствительны многие штаммы кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, энтеробактера. Важным достоинством антибиотика явля-

ется выраженное ингибирование роста анаэробов – бактероидов, фузобактерий, анаэробных кокков. Резистентность микроорганизмов к левомицетину развивается медленно. Роста микробной устойчивости к нему не отмечается вследствие сравнительно редкого в последнее время применения.

При приеме внутрь левомицетин хорошо всасывается из ЖКТ, легко проникает в различные органы и жидкие среды организма. Высокие концентрации антибиотика создаются в ликворе. До 75 – 80 % принятой дозы подвергаются биотрансформации в печени, метаболиты выводятся почками; 5 – 10 % антибиотика выводится с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению определяются с учетом опасности возникновения тяжелых, порой фатальных осложнений, связанных прежде всего с поражением аппарата кроветворения. Поэтому левомицетин назначают сегодня только при заболеваниях, которые:

а) опасны для жизни и вызваны микробами с частой устойчивостью к менее токсичным антибиотикам;

б) протекают на фоне непереносимости больными (аллергии, нарушения почечной функции и т. п.) других препаратов;

в) вызваны возбудителями с заведомо высокой чувствительностью к левомицетину. С учетом всех этих условий левомицетин рассматривается как антибиотик выбора (в сочетании с ампициллином) при лечении брюшного тифа, менингитов и тяжелых пневмоний, вызванных гемофильной палочкой, сепсиса, вызванного бактероидами и другими анаэробами, при тяжелой риккетсиозной инфекции (сыпной тиф), устойчивой к тетрациклинам; его иногда применяют местно при лечении трахомы, раневых и ожоговых инфекций глаз, гнойных ран, фурункулеза.

Назначается левомицетин внутрь в таблетках или капсулах по 0,25 – 0,5 4 раза в сутки. Иногда вводят парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно) по 0,5 – 1,0 2 – 3 раза в сутки (при необходимости до 4,0 в сутки) в виде 20 % раствора левомицетина сукцината (хлороцид С). При инфекционных заболеваниях глаз левомицетин применяют в виде 0,25 % глазных капель или 1 % линимента. Для лечения гнойничковых поражений кожи, фурункулеза, ожогов, трещин, при гнойной раневой инфекции и т. п. – в виде 10 % линимента, синтомицинового линимента (1 %, 5 %, 10 %), а также в составе комбинированных препаратов: мазей «ируксол», «левосин», «левомеколь»; аэрозолей «левовинизоль», «олазоль».

Побочные эффекты левомицетина многочисленны. Наиболее опасными из них являются угнетение кроветворения и так называемый «серый синдром» (у новорожденных). Наблюдается нейтропения (до 30 – 40 % больных), лимфопения, анемия, в том числе гемолитическая, тромбоцитопения с повышенной кровоточивостью. В сравнительно редких случаях (у 1 больного из 25 – 40 тыс.) развивается фатальная апластическая анемия вследствие аплазии костного мозга. Это осложнение не поддается терапии и является серьезным доводом за исключение левомицетина везде, где он может быть заменен другими химиотерапевтическими средствами. Токсичность левомицетина выражена сильнее у новорожденныхс низкой активностью фермента (глюкуронилтрансферазы), участвующего в инактивации антибиотика в печени, вследствие чего препарат может накапливаться в организме и вызывать «серый синдром» (гипотермия, гипотония, бледность кожных покровов, срыгивание); летальность младенцев в первые 24 – 48 ч достигает 40 %. Синдром наблюдается при лечении большими дозами (выше 50 мг/кг в сутки) левомицетина.

Левомицетин обладает очень горьким вкусом и может вызывать тошноту, рвоту, понос. Иногда наблюдаются осложнения, связанные с химиотерапевтическим эффектом: реакция обострения вследствие массового распада микробных клеток и освобождения эндотоксинов (при лечении брюшного тифа, бруцеллеза), дисбактериоз кишечника, кандидоз, суперинфекция (синегнойной палочкой, устойчивыми штаммами стафилококка).

МАКРОЛИДЫ И ЛИНКОЗАМИДЫ

К природным макролидным антибиотикам I поколения относятся *эритромицин* и *олеандомицин*. В последние годы внедрены в практику новые природные и полусинтетические макролиды II поколения — *рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), мидекамицин* (*макропен), спирамицин, джозамицин (вильпрафен),* превосходящие по активности препараты I поколения. Все макролиды малотоксичны и широко применяются при заболеваниях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе у детей. Из макролидов I поколения наиболее важным остается *эритромицин*. Применение *олеандомицина* сейчас почти полностью оставлено в связи с существенно меньшей активностью и довольно высокой токсичностью. Близкие по механизму и спектру действия к макролидам, но отличающиеся от них химической структурой антибиотики группы линкозамидов —*линкомицин* и *клиндамицин* – имеют более ограниченное применение.

Макролиды и близкие к ним антибиотики характеризуются:

а) способностью ингибировать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они связываются с большой субъединицей рибосомы, в результате чего нарушается процесс транслокации (перемещение рибосомы вдоль матричной РНК), образовании пептидной связи и рост полипептидной цепи. На микроорганизмы оказывают бактериостатическое и, отчасти (высокочувствительные виды, внутриклеточная локализация инфекта), бактерицидное действие;

б) довольно узким спектром антимикробного действия (преимущественно на грамположительную флору);

в) сравнительно медленным распространением резистентности микроорганизмов.

Спектр противомикробного действия макролидов I поколения (эритромицина) включает в основном грамположительные микроорганизмы (в том числе устойчивые к бензилпенициллину) – большинство штаммов стрепто-, стафило-, пневмококков, дифтерийную палочку; кроме того, к ним чувствительны гонококки, микоплазы, хламидии, легионеллы, некоторые штаммы бруцелл и микобактерий, спирохеты и ряд других возбудителей. Грамотрицательные бактерии, как правило, высокоустойчивы.

Новые макролиды (рокситромицин, азитромицин и др.) обладают несколько более высокой активностью в отношении перечисленных микроорганизмов, к ним умеренно чувствительны и некоторые грамотрицательные микроорганизмы (энтерококки, кишечная и гемофильная палочки, шигеллы, сальмонеллы, бактероиды, геликобактер). Азитромицин отличается высокой эффективностью в отношении возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (гонококков, хламидий, спирохет, трихомонад).

Эритромицин при назначении внутрь довольно медленно всасывается из ЖКТ, частично разрушается в кислой среде желудка. Максимальные концентрации антибиотика в крови при приеме натощак достигаются примерно через 4 ч, в случае приема после еды всасывание значительно замедляется (пик через 5 – 7,5 ч) и становится неполным, у некоторых людей он вообще перестает определяться в крови. Эритромицин хорошо проникает в ткани и жидкости организма (кроме ЦНС). Создает высокие концентрации в легких, печени, почках, простате (особенно), мочевыводящих путях. Основная доля поступающего эритромицина (60 – 70 %) метаболизируется в печени, до 7 % неизмененного препарата выводится с желчью. Рокситромицин, азитромицин и другие новые макролиды отличаются быстрым и полным всасыванием в ЖКТ, не зависящим от приема пищи, более длительным действием, лучшим проникновением в ткани, клетки и жидкие среды организма.

Показания к применению макролидов во многом совпадают с таковыми для бензилпенициллина. Их назначают главным образом в случаях аллергии или устойчивости к пени-

циллинам: тонзиллитах, бронхитах, пневмониях (в том числе вызванных микоплазмами и легионеллами), дифтерии, синуситах, отитах, инфекциях желче- и мочевыводящих путей, а также для лечения гонореи, сифилиса, мочеполового хламидиоза, трихомониаза (азитромицин). При тяжелых формах инфекционных заболеваний иногда прибегают к внутривенному введению растворимой формы эритромицина, причем в ряде случаев по эффективности он не уступает полусинтетическим пенициллинам. Эритромицин можно применять местно при лечении угрей, гнойничковых поражений кожи, инфицированных ран, ожогов, трофических язв, пролежней, инфекционных заболеваний глаз (в том числе трахомы).

Эритромицин назначают внутрь в таблетках, покрытых оболочкой, или капсулах (оболочка таблеток и капсула растворяются только в кишечнике) по 0,25 – 0,5 каждые 4 – 6 ч за 1 – 1,5 ч до еды; внутривенно медленно (за 3 – 5 мин) вводят эритромицина фосфат по 0,2 2 – 3 раза в сутки (при необходимости до 1,0 в сутки); местно применяют в виде 1 % мази. Рокситромицин (рулид) назначают внутрь в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,15 2 раза в сутки. Азитромицин (сумамед) – в капсулах или таблетках по 0,5 1 раз в первый день, затем со 2-го по 5-й день – по 0,25 1 раз в сутки (при урогенитальных заболеваниях схема лечения может быть другой).

Макролиды относятся к малотоксичным антибиотикам и редко вызывают побочные эффекты. Из них чаще отмечаются диспептические расстройства (тошнота, жжение и боли в области желудка, рвота, понос). Аллергические реакции наблюдаются не часто и протекают легче, чем при лечении бета-лактамами. Описано гепатотоксическое действие в виде холестаза, гепатита.

В последнее время имеется тенденция к распространению резистентных штаммов ранее чувствительных к макролидам бактерий. Так, в среднем до 12 – 20 % штаммов золотистого стафилококка практически утратили чувствительность к эритромицину. Устойчивость перекрестная ко всем препаратам группы. Поэтому макролиды целесообразно использовать лишь там, где они являются препаратами выбора (пневмонии, вызванные микоплазмами и легионеллами, в педиатрической практике и у беременных, при непереносимости больными бета-лактамов, при резистентности к последним возбудителей).

Линкомицин (линкоцин) и *клиндамицин (далацин С)* имеют более узкий, чем у макролидов, *спектр противомикробного действия*. К ним малочувствительны многие грамположительные бактерии, но высокочувствительны микоплазмы и большинство штаммов грамотрицательных и грамположительных анаэробов (бактероиды, фузобактерии, возбудители газовой гангрены, столбняка и др.). Противомикробная активность клиндамицина по действию на анаэробов в 4 – 8 раз выше, чем линкомицина, в отношении остальной флоры – в 2 – 5 раз. Резистентность микробов, приобретенная к одному из антибиотиков, является полной и в отношении другого; большинство штаммов бактерий, устойчивых к макролидам, одновременно устойчивы к линкомицину и клиндамицину. Однако резистентность к этим антибиотикам развивается медленно и ступенеобразно.

Оба препарата всасываются из ЖКТ быстро, но не полностью, хорошо проникают в ткани (кроме ЦНС) и создают высокие концентрации в легких, плевральной, перитониальной, суставных жидкостях, в губчатом веществе костей, очень высокие – в желчи. Выделяются в небольших количествах с мочой, но создают при этом концентрации, эффективные против многих возбудителей.

Основным показанием к применению линкомицина и клиндамицина являются тяжелые анаэробные инфекции, такие, как сепсис, инфекции брюшной полости, женских половых органов, пневмонии (в том числе вызванные микоплазмой). В связи с хорошим проникновением в костную ткань применяются при острых и хронических остеомиелитах, а также при инфекционных поражениях суставов.

Назначают препараты внутрь в капсулах за 1 – 2 ч до еды – линкомицин по 0,5 2 – 3 раза, клиндамицин – по 0,15 4 раза в сутки; внутримышечно (или внутривенно капельно) вводят по 0,6 3 раза в сутки; линкомицин при гнойных заболеваниях кожи применяют местно в виде 2 % мази.

Побочные эффекты при применении линкомицина и клиндамицина возникают часто. При пероральном приеме – тошнота, понос, псевдомембранозный колит, связанный с усиленным размножением в кишечнике устойчивой к препаратам бактерии Clostridium difficile вследствие подавления конкурентной флоры (эта бактерия вырабатывает токсин, вызывающий деструктивные изменения в стенке кишечника). Колит может иметь тяжелое течение, с трудом поддается лечению (назначают внутрь ванкомицин либо метронидазол, обязательны компенсации потери жидкости и электролитов, парентеральное питание). При внутримышечном и внутривенном введении препаратов иногда наблюдается угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), исчезающие после прекращения терапии. Сравнительно редко отмечаются аллергические реакции, нарушение функции печени, флебиты при внутривенном введении.

АНЗАМИЦИНЫ

Основным представителем группы анзамициновых антибиотиков является *рифампицин (бенемицин, рифампин)*. Анзамицины *(рифампицин, рифабутин* и др.*)* обладают способностью нарушать синтез РНК у бактерий. Они избирательно связываются с РНК-полимеразой и подавляют начальную реакцию считывания кода ДНК, оказывая при этом в целом бактериостатическое действие на микроорганизмы (на высокочувствительные бактерии – бактерицидное). Спектр противомикробного действия рифампицина и других анзамицинов широк, но наиболее важным их качеством является активность против микобактерий туберкулеза, в том числе устойчивых ко всем другим противотуберкулезным средствам.

В *спектре антимикробного действия* преобладает влияние на грамположительную флору. К ним высокочувствительны: стафило-, стрепто-, пневмо-, менинго-, энтерококки, а также гонококки, гемофильная палочка, протей, примерно половина штаммов клебсиелл, большинство штаммов микобактерий туберкулеза, лепры и некоторых других (в том числе «атипичные» микобактерии). Чувствительны к рифампицину и аналогам хламидии. МПК для грамотрицательных бактерий несколько выше, чем для грамположительных, но могут находиться на границе реально достижимых. Эффективность против флоры, устойчивой к другим антибиотикам, хорошая сочетаемость с другими антибиотиками и прочими химиотерапевтическими препаратами со взаимным потенцированием эффекта и задержкой развития резистентности ставит рифампицин в ряд ценных противомикробных средств.

Слабой стороной основного представителя группы – рифампицина (и других анзамицинов) является очень быстрое развитие устойчивости микробов по ходу терапии, проводимой одним антибиотиком, в течение нескольких дней – недели от начала лечения. Вероятность и скорость возникновения резистентности резко уменьшаются при комбинировании рифампицина с ванкомицином, макролидами (стафилококки и другая грамположительная флора); с аминогликозидами, тетрациклинами, нитрофуранами – при инфицировании грамотрицательными бактериями.

Рифампицин хорошо всасывается из ЖКТ после приема внутрь, быстро проникает через биологические барьеры, создает высокие концентрации в легких, стенке ЖКТ, плевральном и перитонеальном эксудатах, в ликворе, в костях. После резорбции выделяется с желчью в просвет кишечника, затем снова всасывается в кровь, концентрация рифампицина в желчи достигает очень больших значений. В печени антибиотик почти полностью метаболизируется (около 70 % принятой дозы) и в значительном количестве выделяется кишеч-

ником в виде метаболитов. При нарушениях функции печени скорость метаболизма рифампицина замедляется. Одной из особенностей препарата является способность индуцировать образование в печени разрушающих его ферментов, в результате чего по мере лечения скорость инактивации антибиотика растет. Одновременно ускоряется инактивация барбитуратов, противосудорожных средств, антикоагулянтов, гормональных контрацептивов и других лекарств, биотрансформация которых идет по тому же пути. До 30 % антибиотика выводится с мочой в неизмененном виде.

Основным показанием к применению рифампицина является туберкулез легких и других органов. Кроме того, препарат применяют при различных формах лепры, пневмониях, вызванных полирезистентными стафилококками, остеомиелите, инфекциях моче- и желчевыводящих путей, острой гонорее и других заболеваниях, при менингококковом носитель стве, а также в качестве противовирусного средства при комплексном лечении бешенства (в инкубационном периоде).

В связи с быстрым развитием устойчивости микробов рифампицин нецелесообразно назначать для монотерапии инфекций, несмотря на высокую чувствительность грамположительных возбудителей. В комбинациях же с другими антибиотиками рифампицин становится надежным средством терапии. При этом он пока считается антибиотиком резерва при полирезистентной флоре и при непереносимости основных препаратов. *Побочные эффекты* рифампицина немногочисленны. Иногда он оказывает неблагоприятное влияние на печень (преимущественно на фоне имеющейся патологии). При назначении внутрь нередко отмечаются диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, поносы), особенно при продолжительном лечении. Возможно развитие лейкопении и тромбоцитопении, аллергических реакций. При лечении рифампицином слюна больных, мокрота, пот, моча, кал окрашиваются в оранжево-красный цвет.

Вопрос о применении рифампицина при туберкулезе рассматривается ниже.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Рациональное комбинирование антибиотиков друг с другом и с прочими химиотерапевтическими средствами осуществляется в расчете на быстрое и надежное достижение лечебного эффекта в результате взаимного потенцирования их действия, расширение спектра.

Комбинированная химиотерапия показана в следующих случаях:

1) при острых, тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях, инфекционная природа которых наиболее вероятна, а бактериологический диагноз затруднен (результаты его будут в лучшем случае через 48 ч) и ожидание приведет лишь к потере времени для наиболее результативной терапии. Состав комбинаций определяется локализацией и течением инфекции с учетом наиболее вероятных (статистически) возбудителей, надежности (минимум устойчивых штаммов) и динамикой процесса на фоне проводимого лечения;

2) при инфекциях, вызванных смешанной микрофлорой (перитонит, раневые, гинекологические инфекции и др.), все представители которой не подавляются одним антибиотиком – с целью достижения более полного лечебного эффекта и предупреждения суперинфекции устойчивыми к одному препарату бактериями;

3) при необходимости получения синергичного эффекта против одного возбудителя с умеренной чувствительностью к каждому из препаратов по отдельности и частым выявлением резистентных штаммов (стафилококки, синегнойная палочка, энтерококки и др.); смысл комбинирования нескольких антибиотиков состоит в воздействии на возбудителя «разными путями»;

4) для профилактики развития резистентности бактерий по ходу терапии и суперинфекции резистентными штаммами;

это относится к антибиотикам, к которым вторичная устойчивость развивается быстро (по стрептомициновому типу), «наигранными» механизмами такой устойчивости (например, усиленный синтез инактивирующих ферментов), передающейся плазмидами;

5) при ограниченном выборе и недоступности наиболее эффективных препаратов последних поколений;

6) при инфекциях, вызванных возбудителями, отличающимися низкой чувствительностью к большинству (или всем) антибиотикам; трудностями достижения эффективных концентраций в очаге инфекции; при особо опасных инфекциях с высокой контагиозностью.

Разумеется, приведенный перечень не охватывает все варианты причин для проведения комбинированной химиотерапии. В тех же случаях, где возбудитель установлен (микробиологически или по характеру болезни) и известно, что его чувствительность к антибиотикам практически не изменилась за последние десятилетия, предпочтение всегда отдают монотерапии оптимальным препаратом. Особой осторожности (вплоть до отказа) требует комбинирование антибиотиков, которые обладают однонаправленным побочным действием – нефротоксическим, ототоксическим, гепатотоксическим и т. п.

При проведении комбинированной терапии нередко возникает вопрос о совместимости растворов антибиотиков в одном шприце, системе для вливаний с другими препаратами разных классов. В этом отношении антибиотики оказываются достаточно капризными средствами. Так, например, бета-лактамы несовместимы с левомицетином, макролидами, аминогликозидами, тетрациклинами, полимиксинами, ванкомицином и рядом других; примерно такая же картина наблюдается и во взаимоотношениях других антибиотиков. Кроме того, все они несовместимы с гепарином, дексаметазоном, барбитуратами, солями кальция, сосудосуживающими средствами, фенотиазинами и пр. Запомнить все это невозможно, а каждый раз искать сведения в справочниках некогда. Потому соблазн облегчить долю больного, уменьшив число инъекций за счет совместного введения препаратов в одном растворе может принести не облегчение, а вред.

Отсюда нужно считать за правило: *каждый антибиотик (и другие химиотерапевтические средства) должен вводиться парентерально самостоятельно в своем шприце, в своем инфузионном растворе.* Это относится и к использованию растворов препаратов ингаляционно, в полости и т. п. Экономия на самочувствии больного может обойтись слишком дорого!

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

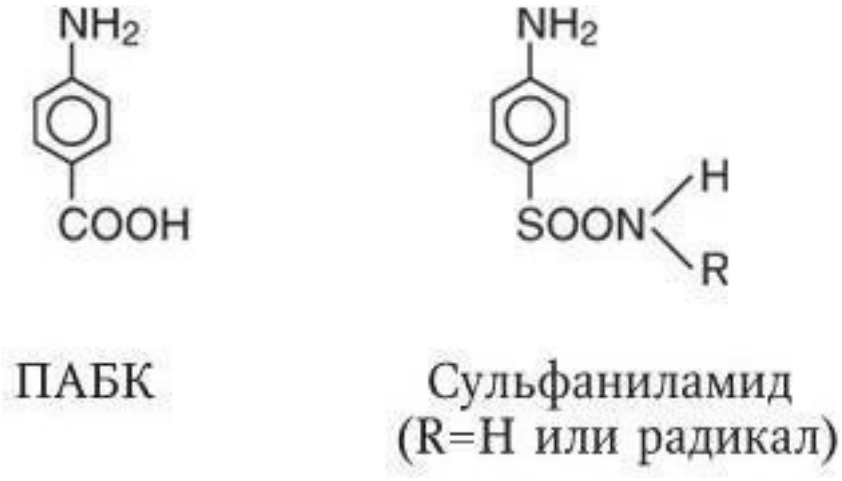
Синтетические вещества, несуществующие в природе. Подавляют рост чувствительных грамположительных, грамотрицательных бактерий, хламидий, некоторых простейших.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сульфаниламиды явились первыми высокоэффективными противобактериальными средствами: в 1935 г. немецкий врач и исследователь Домагк впервые опубликовал данные об успешном применении в клинике сульфаниламида – красного стрептоцида, синтезированного в качестве красителя. Наличие двух свободных атомов водорода при азоте сульфамидной группы позволило получать многочисленные аналоги: за 60 лет с момента использования и раскрытия механизма действия стрептоцида в разных странах были получены примерно 150 препаратов этого ряда. В ходе очень широкого, чаще бесконтрольного и неоправданного применения в быту (привычные лекарства «домашней аптечки») и клини-

ках, сульфаниламиды почти утратили присущую им изначально высокую эффективность, в полной мере проявились многочисленные побочные реакции, нередко драматические. Поэтому сейчас сфера назначения сульфаниламидов значительно сузилась, а в медицинском обиходе остался едва ли не десяток препаратов. Несомненным прогрессом в данной области химиотерапии явилось открытие сильного взаимного потенцирования противомикробного действия сульфаниламидов и противомалярийного препарата – триметоприма. С помощью такой комбинации (котримоксазол) удается частично восстановить утраченную активность сульфаниламида и достичь более высокого терапевтического эффекта.

Механизм действия. Сульфаниламиды имеют структурное сходство с параминобензойной кислотой (ПАБК), в отношении которой выступают как конкурентные антагонисты. Конкуренция обратима и сильно сдвинута в пользу ПАБК: для проявления антибактериального эффекта количество сульфаниламида в среде должно значительно (в 2000 – 5000 раз) превосходить концентрацию ПАБК. Только в этом случае микробные клетки будут захватывать сульфаниламид вместо ПАБК, т. е. сульфаниламид будет действовать как антиметаболит. Антибактериальное действие сульфаниламидов снижается или исчезает в присутствии крови, гноя, продуктов распада тканей, где имеются заметные количества ПАБК или фолиевой кислоты.



ПАБК

Сульфаниламид
(R=H или радикал)

Чувствительные к сульфаниламидам бактерии и простейшие способны сами синтезировать фолиевую кислоту и переводить ее в активную форму, необходимую для синтезов пиримидиновых и пуриновых оснований ДНК и РНК. Это обеспечивает размножение и рост микроорганизмов. Клетки человека не могут синтезировать из ПАБК фолиевую кислоту и нуждаются в готовом витамине, который поступает с пищей. Поэтому сульфаниламиды для них не являются антиметаболитами.

Природно устойчивые к сульфаниламидам микроорганизмы либо сами могут вырабатывать ПАБК, либо их фермент, синтезирующий фолиевую кислоту, обладает низким сродством к сульфаниламидам, и они не вытесняют из реакции ПАБК, либо, подобно животным клеткам, нуждаются в готовой фолиевой кислоте. Чувствительные к препаратам микроорганизмы могут выработать резистентность вследствие мутаций и тогда приобретают особенности обмена, свойственные природно устойчивым микробам, либо их оболочки становятся труднопроходимыми для сульфаниламидов. Резистентность всегда носит групповой характер, и нечувствительность к одному препарату означает устойчивость ко всем представителям группы. Сейчас практически в каждой популяции микроорганизмов есть устойчивые штаммы, которые после подавления чувствительных начинают быстро размножаться и вытесняют чувствительные в популяции («селекционное давление»). Факторы резистент-

ности передаются от микроба к микробу с помощью плазмид, причем устойчивые формы имеют тенденцию к широкому распространению среди населения.

Спектр антимикробного действия.Теоретически(исторически) этот спектр у сульфаниламидов весьма широк и включал грамположительные и грамотрицательные бактерии (все гноеродные кокки, пневмококки, менингококки, палочки инфлуэнцы, сибирской язвы, чумы, бруцеллеза, холерные вибрионы, возбудители тифо-паратифозной группы и многие др.), хламидии, некоторые простейшие (плазмодии малярии, пневмоцисты, токсоплазмы). К менее чувствительным относились стафилококки, клебсиеллы, энтерококки, кишечная палочка, протей, возбудители туляремии.

В результате широкого распространения резистентных микроорганизмов реальный спектр противомикробного действия сульфаниламидов значительно сузился. Они практически не действуют на инфекции, вызванные стафилококками, большинством штаммов стрептококков, гонококков, менингококков, гемофильной палочкой, синегнойной палочкой, серрациями, протеем, энтерококками, клебсиеллами, кишечной палочкой. Сохранили чувствительность многие штаммы пневмококков (не все!), возбудители дизентерии, паратифа, хламидии, пневмоцисты, нокардии, отчасти – возбудители тропической малярии.

Монотерапия инфекций только сульфаниламидами далеко не всегда результативна и может вести лишь к затягиванию процесса с переводом его в хроническую форму, когда препараты вообще перестают действовать. Результаты лечения несколько лучше у лиц, ранее не принимавших по данному поводу (а лучше – вообще) сульфаниламиды, у жителей сельских районов, среди которых реже циркулируют устойчивые штаммы, а также при комбинировании сульфаниламидов с триметопримом и (или) антибиотиками.

Классификация сульфаниламидов и способы применения. В зависимости от свойств и фармакокинетики сульфаниламиды подразделяют на четыре группы.

I. *Сульфаниламиды, которые хорошо всасываются из ЖКТ,* в связи с чем назначаются для системного лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами. Длительность периода полусуществования их в организме ($T_{0,5}$) сильно различается, что требует дополнительного деления их на 3 подгруппы.

К первой подгруппе относят препараты короткого действия, у которых $T_{0,5}$ составляет менее 10 ч, — *этазол, сульфадимезин, сульфацил* и ряд других. Они назначаются в 4 – 6 приемов с равными интервалами, суточные дозы обычно в границах 4 – 6 г, курсовые – 20 – 30 г.

Вторую подгруппу составляют препараты средней продолжительности действия с $T_{0,5}$ в пределах 10 – 24 ч — *сульфазин*, *сульфаметоксазол* и др. Они назначаются в 2 приема из расчета 1 – 3 г в сутки; курсовые дозы составляют обычно 10 – 15 г. Препараты короткой и средней продолжительности действия используются преимущественно для лечения острых инфекций.

В третью подгруппу входят сульфаниламиды длительного действия с $T_{0,5}$ более 24 ч — *сульфадиметоксин, сульфапиридазин* и др., а также препараты сверхдлительного действия с $T_{0,5}$ порядка 60 – 120 ч — *сульфален* и др. Препараты длительного действия назначают 1 раз в сутки с равными интервалами в 24 ч; прописывают их чаще для лечения затяжных и хронических инфекций, причем при «податливости» лечению возможен переход с препаратов первой на препараты третьей группы. Сульфаниламиды сверхдлительного действия назначаются по приведенным в инструкциях схемам, как правило, 1 раз в неделю. В большинстве стран препараты сверхдлительного действия исключены из применения в связи с опасностью трудноустранимых во времени осложнений, особенно острых аллергических реакций.

Лечение сульфаниламидами I группы обычно начинают с удвоенной (ударной) первой дозы, чтобы быстро создать терапевтическую концентрацию вещества в крови. Назначение детям требует осторожности, а дозировки приводятся в инструкциях и справочниках.

II. *Сульфаниламиды, медленно и не полностью всасывающиеся в ЖКТ* и создающие высокую концентрацию в тонком и толстом кишечнике, назначаются только внутрь. К этой группе относят *фтазин, фталазол, сульгин*. Применяют эти препараты для лечения острых энтеритов, бактериальной дизентерии, колитов и энтероколитов, вызванных чувствительной аэробной флорой. Прописывают по схемам (конкретизированы в инструкциях), обычно в суточных дозах 4 – 6 г с равными интервалами, курс лечения в среднем 5 – 7 дней. Несмотря на плохое всасывание, препараты этой группы могут вызывать типичные аллергические реакции.

III. *Сульфаниламиды для местного применения*. Успешнее всего они используются в глазной практике. Для этого pH раствора препарата должен совпадать с реакцией слезной жидкости (практически нейтральной) и отсутствовать раздражающее действие на слизистую конъюнктивы, роговицу. Число таких сульфаниламидов крайне мало и сейчас представлено *сульфацил-натрием (сульфацетамид, альбуцид)* в 30 % глазных каплях, глазной мази и *сульфапиридазин-натрием* в каплях и глазных пленках. Препараты хорошо проникают в ткани и назначаются при воспалительных заболеваниях конъюнктивы, блефаритах, гнойных язвах роговицы; весьма активны при трахоме, вызываемой сохранившими чувствительность к сульфаниламидам хламидиями.

Для местного применения по широким показаниям промышленность традиционно выпускает большое число растворимых натриевых солей разных сульфаниламидов (больше, чем приведено в классификации): стрептоцида, норсульфазола, этазола, сульфапиридазина и др. В виде растворов, в аэрозолях, в линиментах, мазях, присыпках они настойчиво рекомендуются для лечения гнойных ран, длительно незаживающих язв, ожогов, гнойничковых болезней кожи, пролежней и т. п. Предварительно раны и пораженная поверхность, в том числе неглубокие ожоги, должны быть промыты от гноя и обработаны антисептиком. Следует отметить, что большинство растворов сульфаниламидов имеют сильно щелочную реакцию и при нанесении на поврежденные ткани вызывают резкую и длительную (в течение 1 – 3 ч) боль. Лучше других переносятся и более эффективны 10% *мазь мафенида* и1 % *мазь сульфаргин (сульфадиазина серебра)*. Противопоказание – аллергические реакции на сульфаниламиды в анемнезе. Мази на салфетках или тампонах накладывают 1 раз в день или через день в количествах 20 – 50 г, длительность лечения определяется динамикой процесса и составляет от 1 до 3 – 4 недель. Припудривание ран и ожогов порошками сульфаниламидов не только малоэффективно, но и нежелательно, так как под образующейся коркой накапливается гной и процесс развивается вглубь.

Нельзя забывать, что сульфаниламиды действуют только бактериостатически и большинство штаммов гноеродных бактерий к ним устойчиво. Естественно, что сейчас на их местное применение смотрят с осторожностью и отдают предпочтение в терапии раневых инфекций другим химиотерапевтическим средствам, антисептикам, а в фазе заживления – препаратам лекарственных растений.

IV. *Салазосульфаниламиды* – соединения ряда препаратов с салициловой кислотой. Наиболее широко применяется *салазопиридазин* (*салазодин)* в форме таблеток, свечей, суспензий. В толстом кишечнике под влиянием бактериальных ферментов такие соединения расщепляются на свободный сульфаниламид, который именно здесь начинает проявлять свое действие, и аминосалициловую кислоту, которая оказывает противовоспалительный эффект. Применяются *(салазопиридазин, салазосульфапиридин, салазодиметоксин)* для лечения полимикробных (неспецифических) колитов, в том числе язвенных.

Фармакокинетика. Все сульфаниламиды, используемые для системного лечения инфекций, хорошо всасываются частично в желудке, большая часть – в тонком кишечнике. В крови от 20 до 90 % препаратов связываются белками плазмы, пиковые концентрации обычно создаются через 2 – 6 ч. В печени сульфаниламиды подвергаются ацетилированию,

меньшая часть метаболизируется другими способами. Ацетилированные формы связываются с белками сильнее, плохо проникают в ткани и не оказывают противомикробного действия, но хорошо выводятся почками и не подвергаются реабсорбции. Свободная фракция распределяется довольно равномерно в тканях. В высоких концентрациях сульфаниламиды обнаруживаются в почках, легких, печени, коже; в костях они не выявляются. Сульфаниламиды относятся к немногим химиотерапевтическим агентам, которые хорошо проникают через ГЭБ. В достаточно высоких концентрациях (50 – 80 % содержания в крови) они присутствуют в жидких средах: в плевральной, перитонеальной, синовиальных жидкостях, в слюне, желчи, молоке, а также тканях плода (возможен тератогенный эффект). Все эти сведения должны приниматься во внимание при назначении сульфаниламидных препаратов.

Концентрации свободных препаратов в почках обычно в 10 – 20 раз превышают их содержание в крови, что делает оправданным назначение при первичных инфекциях мочевыводящих путей. Ацетилированные формы плохо растворимы вообще, особенно – при обычной кислой реакции мочи. В почечных канальцах они могут преципитировать в виде кристаллов и закупоривать просвет. Это осложнение можно предупредить и значительно ускорить выведение препаратов, искусственно повысив pH мочи приемом соды, щелочных минеральных вод. Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия намного слабее инактивируются в организме, а их свободные формы в значительных количествах реабсорбируются в дистальных отделах почечных канальцев и вновь поступают в кровь. Этим, собственно, и объясняют их длительное действие.

Показания к применению. С учетом распространения устойчивых форм микроорганизмов положение можно определить так: сульфаниламиды назначаются гораздо чаще и шире, чем для этого есть основания. Особенно в амбулаторной практике. Объяснение состоит в том, что они в большом ассортименте, количествах и в разных лекформах выпускаются промышленностью (следовательно, очень нужны), расширенно рекомендуются рецептурными справочниками, всегда имеются в аптеках, дешевы, сравнительно редко дают серьезные осложнения, привычны врачам и фельдшерам, часто отпускаются без рецептов, всегда имеются на прилавках аптек, рекомендуются при ангинах, простуде, поносе, для обработки бытовых травм кожи и т. п.

Однако показания к рациональному назначению сульфаниламидов немногочисленны:

1) инфекции глаз, дыхательных путей, полового тракта, вызванные хламидиями (препаратами выбора остаются эритромицин и тетрациклины);

2) первичные (ранее не леченные) острые инфекции мочевыводящих путей, особенно у небеременных женщин (препаратами выбора все же считают уроантисептики и антибиотики с бактерицидным действием);

3) неспецифические язвенные колиты, энтериты и другие воспалительные заболевания кишечника, большинство штаммов возбудителей дизентерии выработали устойчивость, и предпочтение отдается антибиотикам;

4) неглубокие ожоги, раны – только в линиментах и мазях (мафенид или сульфадиазин серебра).

При лечении пневмококковых и иных пневмоний, менингита – только после подтверждения чувствительности флоры и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами.

Осложнения. Они многообразны и могут быть опасными для жизни, но при отсутствии гиперчувствительности и передозировки все же нечасты. Передозировка препарата чаще проявляется у детей и людей пожилого возраста, особенно после 10 – 14 дней лечения и при пользовании препаратами длительного действия (кроме удобства приема последние не имеют очевидных преимуществ). Могут наблюдаться симптомы интоксикации ЦНС – головокружения, головные боли, угнетенное состояние, тошнота, рвота (амбулаторный

прием противопоказан водителям транспорта). Характерны повреждения почек – боли в поясничной области, олигурия, белок и эритроциты в моче, микрокристаллы препаратов и их метаболитов. Почечные осложнения чаще вызывают норсульфазол, сульфадимезин, сульфапиридазин; наименее опасен сульфадиметоксин (обезвреживается путем образования растворимых глюкуронидов). Назначение сульфаниламидов требует осторожности при заболеваниях печени и почек. Наблюдаются также осложнения со стороны крови: гемолитическая или (к счастью – редко) апластическая анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Вторую группу осложнений связывают с гиперчувствительностью (аллергической предуготованностью) больных. Они полиморфны и встречаются в среднем у 5 % пациентов – достаточно высокий процент! Все сульфаниламиды вне зависимости от фармакологических свойств (в том числе диакарб, тиазиды, фуросемид, пероральные противодиабетические средства, диазоксид и др.) дают перекрестную сенсибилизацию. Перед назначением требуется специальное уточнение анамнеза. Препараты рассматриваемого ряда могут вызывать аллергические реакции при любом пути введения и в разных лекформах, но быстрее и ярче – после приема хорошо всасывающихся препаратов. Наиболее часты кожные проявления аллергии от сравнительно безобидных (различные сыпи, ограниченный дерматит) до тяжелых и опасных для жизни (генерализованный дерматит, экссудативная эритема, некротические поражения и др.). К другим проявлениям относят сывороточную болезнь, лихорадку, поражения сосудов и (редко) анафилактический шок. Перечисленные выше изменения крови также в значительной мере связывают с аллергией.

ТРИМЕТОПРИМ И ЕГО КОМБИНАЦИИ С СУЛЬФАНИЛАМИДАМИ

Создание комбинированных препаратов сульфаниламидов с противомалярийными средствами группы триметоприма основано на возможности и целесообразности *блокирования в двух точках синтеза тетрагидрофолиевой кислоты* (ТГФК) – кофермента, необходимого бактериальным клеткам для образования пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК и РНК (рис. 3). Фермент, восстанавливающий дигидрофолиевую кислоту в активную ТГФК, имеется и в клетках человека, но он примерно в 50 тыс. раз слабее поддается воздействию триметоприма, чем бактериальный фермент. Этим и определяется возможность применения триметоприма и его аналогов в качестве химиотерапевтических средств. В результате комбинирования происходит не только взаимное потенцирование противомикробного действия, но и расширяется спектр последнего; в высоких дозах (в пределах терапевтических) комбинированные препараты проявляют не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие в отношении ряда микробов. Устойчивость микроорганизмов к комбинированным препаратам развивается медленно, причем такие препараты часто проявляют лечебный эффект против возбудителей, которые устойчивы к одному из компонентов. В отношении ряда микроорганизмов активность одного триметоприма значительно превосходит активность сульфаниламидов.

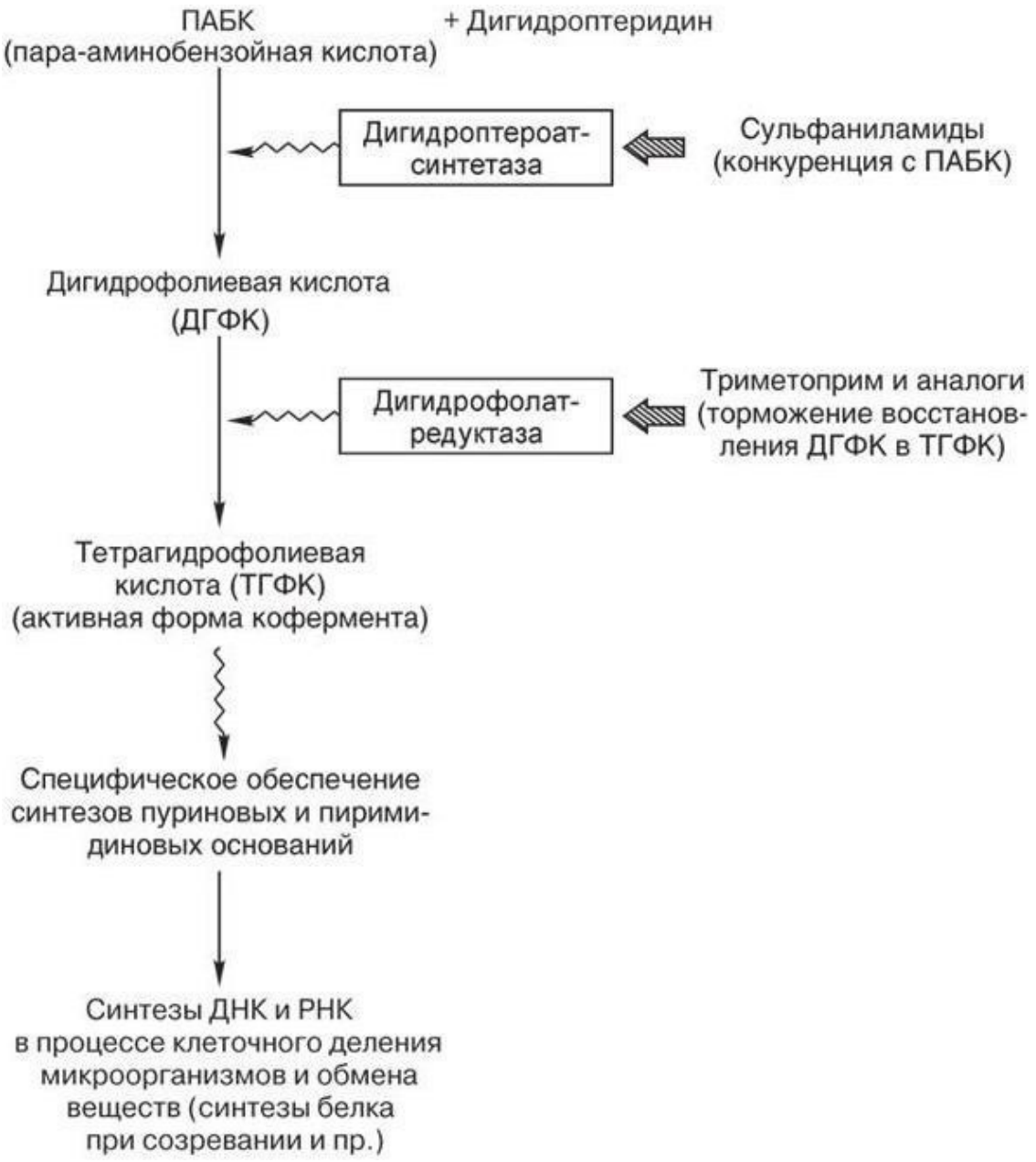


Рис. 3. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма

Комбинированные препараты выпускаются в разных странах под многочисленными торговыми названиями: *котримоксазол*,(*бисептол, септрин, бактрим и др.), потесептил, сульфатон, лидаприм, фансидар.* Бисептол получил наиболее широкое применение у взрослых и детей.

Для сочетания с триметопримом выбирают те сульфаниламиды, которые имеют сходную с ним фармакокинетику. Триметоприм хорошо всасывается в кишечнике и распределяется во всех тканях и жидкостях, включая цереброспинальную. По сравнению с сульфаниламидами имеет большую тропность к липидам, больший объем распределения в организме. Оптимальное соотношение его в комбинации с сульфаметоксазолом (препарат бисептол) составляет 1: 5. При этом пиковые концентрации препаратов в крови достигаются через 1 – 4 ч (зависит от дозы) и составляют 1: 20, что также является оптимальным. $T_{0,5}$ компонентов составляет 9 – 12 ч. Высокое содержание триметоприма обнаруживается не только в моче (до 50 – 60 % принятой дозы выделяется почками в неизмененном виде за сутки), но и в

мокроте, желчи, в простатической и влагалищной жидкостях, где препарат проявляет более высокую химиотерапевтическую эффективность по сравнению с другими противомикробными средствами.

При назначении бисептола ориентируются на формы выпуска: таблетки с суммарным содержанием действующих веществ 0,48 для взрослых, 0,12 для детей и суспензию 0,24 в 5 мл (флаконы по 100 мл) для детей младше 12 лет. При инфекциях средней тяжести бисептол назначают дважды в сутки с интервалом в 12 ч в средних дозах: взрослым и детям старше 12 лет – по 2 таблетки на прием (0,96 г), детям от 6 до 12 лет – по 1 таблетке на прием (0,48 г), от 6 месяцев до 5 лет – по 0,12 г на прием в форме суспензии (2,5 мл). Эти дозы подлежат индивидуализации. Для внутривенного введения выпускается ампулированный раствор септрина или бактрима с содержанием 80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола в 5 мл. Перед введением разводят 5 % раствором глюкозы и капельно вливают в вену в течение 60 – 90 мин.

Бисептол (и аналогичные комбинации) показан при многих инфекционных заболеваниях и осложнениях, как острых, так и хронических:

1) бактериальные инфекции дыхательных путей – пневмонии, острый бронхит и обострение хронического (требуется проба на чувствительность микрофлоры); бисептол назначают как с лечебной, так и с профилактической целью, например для предупреждения наслоения бактериальной флоры на вирусную при тяжелом течении ОРВИ, гриппе;

2) пневмонии, вызванные пневмоцистами, – бисептол считают препаратом выбора; при тяжелом течении показано внутривенное вливание раствора;

3) инфекции нижних и верхних мочевыводящих путей (при отсутствии бактериурии) – в качестве средства монотерапии может с успехом использоваться триметоприм (100 мг каждые 12 ч), но чаще привычно применяют бисептол; при хронических инфекциях возможно противорецидивное лечение;

4) энтериты и энтероколиты, вызванные дизентерийной палочкой, бактериями тифопаратифозной группы, холерными вибрионами и другой микрофлорой, в том числе приобретшей устойчивость к ампициллину и левомицетину;

5) воспаление среднего уха, менингиты (в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами), сепсис; при последних двух показаниях – внутривенные инфузии в начале терапии;

6) паразитарные инфекции – токсоплазмоз, тропическая малярия.

Побочные и токсические эффекты. Сульфаниламидный компонент комбинированных препаратов может вызывать разные, в том числе тяжелые, аллергические реакции. Повышенная чувствительность к этим веществам служит абсолютным противопоказанием к применению бисептола. Противопоказанием является почечная недостаточность, поскольку оба компонента выделяются почками, причем на 50 % и более в неизмененном виде. Их нельзя назначать и при нарушениях гемопоэза, при длительном применении бисептол сам может вызывать подобные нарушения. Они устраняются назначением фолиевой кислоты.

Бисептол не является средством «домашней аптечки» и должен приниматься только по рекомендации врача или фельдшера.

Большая популярность препарата создает угрозу его бесконтрольного применения в порядке самолечения с развитием осложнений и резистентности микроорганизмов.

НИТРОФУРАНЫ

Первые соединения этого ряда были предложены еще в 1944 г. в качестве антисептиков. В этом плане сейчас используется лишь фурацилин в виде разных лекформ на его основе. В высоких разведениях (порядка 1: 100 000) нитрофураны оказывают бактериостатическое, а

в меньших (1: 5000 – 1: 20 000) – бактерицидное действие. Они активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий (синегнойная палочка и большинство видов протея устойчивы), хламидий, некоторых простейших (трихомонады, лямблии). Механизм антимикробного действия нитрофуранов точно не известен. Предполагают, что эти соединения образуют комплекс с ДНК микробной клетки и нарушают в ней транспорт электронов и продукцию энергии. Устойчивость микробов развивается медленно и не носит перекрестного характера с сульфаниламидами и антибиотиками. При системном назначении нитрофуранов реализовать их антимикробные свойства в полной мере не удается из-за плохой фармакокинетики: назначенные внутрь препараты после всасывания быстро покидают организм с мочой и не создают в тканях необходимых концентраций, увеличение же доз приводит к интоксикации (табл. 9).

Таблица 9

Рабочая классификация производных нитрофурана, нитроимидазола, хинолона и фторхинолона

Нитрофураны	Нитроимидазолы	Оксихинолины и хинолоны	Фторхинолоны
Фурацилин (нитрофурал) Фурадонин (нитрофурантоин) Фуразолидон (диафурон)	Метронидазол (трихопол, клион, флагил и др.) Тинидазол (тинаприт, фазижин и др.) Орнидазол (тибирал)	Нитроксолин (5-НОК) Налидиксовая кислота (неграм, невиграмон) Оксолиновая кислота (грамурин) Пипемидовая кислота (палин)	Ципрофлоксацин (ципробай, ципроквин) Офлоксацин (офлин, таривид) Пефлоксацин (пефлоцин, абактал) Норфлоксацин (нолицин) Эноксацин Ломефлоксацин (максаквин)

Фурадонин (нитрофурантоин) относится к числу широко назначаемых уроантисептиков. После приема внутрь (таблетки по 0,1, принимают 4 раза в день из расчета 5 – 8 мг/кг курсом 5 – 8 дней) препарат быстро резорбируется и быстро выводится почками в неизменном виде и лишь частично в виде метаболитов. При приеме средних доз в моче создается бактерицидная концентрация порядка 200 мгк/мл. В этой концентрации фурадонин активен против большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Назначают его как при инфекциях верхних (пиелонефриты), так и нижних (циститы, уретриты) отделов тракта, в том числе при рецидивирующей бактериурии. С профилактической целью (цистоскопии, катетеризация) его принимают в течение суток, а для предупреждения рецидивов инфекции при ее хроническом течении возможен длительный прием в малых дозах (по 0,1 г раз в день). Фурадонин принимают во время еды или запивают молоком. Он ослабляет противомикробное действие налидиксовой кислоты (невиграмон), возможно, и других хинолонов, в связи с чем комбинировать их не следует.

Противомикробное действие фурадонина резко возрастает при кислой реакции мочи (pH ниже 5,5), поэтому для надежности лечебного эффекта мочу необходимо подкислять

назначением ацидотических препаратов (метионин, хлорид аммония и др.). Фурадонин противопоказан больным с почечной недостаточностью.

Фуразолидон в отличие от других нитрофуранов относительно плохо резорбируется в ЖКТ, что позволяет применять его для лечения энтеритов и энтероколитов, вызванных пищевой токсикоинфекцией, бациллами тифо-паратифозной группы (в том числе при бациллоносительстве), холерным вибрионом, активен при лямблиозе. Действует сильнее на грамотрицательную флору. Неактивен в отношении синегнойной палочки, многих видов протея, к нему устойчивы многие штаммы дизентерийной палочки. Назначается в тех же дозах, что и фурадонин курсами 3 – 6 (не более 10) дней.

Фурацилин. Хорошо известный в быту антисептик для местного (наружного) применения, одно из непременных средств «домашней аптечки». Выпускается в таблетках для приготовления водных (1: 4200 – предел растворимости в горячей воде), спиртовых (1: 1500) растворов, мазей, линиментов, а также аэрозолей (*лифузоль*), готовой мази (*фастин*) и высыхающего раствора для смазываний (*фурапласт*). Фурацилин обладает широким спектром антимикробного действия, больше на грам- отрицательную флору. Слабо активен или неактивен против синегнойной палочки, претея, энтерококков, анаэробов. При инфицировании грамположительными бактериями требуются более высокие концентрации препарата. Применяют широко в виде полосканий, промываний ран, ожогов, пролежней, незаживающих язв и т. п. В ушных (на спиртовом растворе) и глазных каплях – по назначению врача.

Назначаемые внутрь нитрофураны могут вызвать потерю аппетита, тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области. Изредка отмечается гиперчувствительность в форме типичных аллергических проявлений: различные кожные сыпи, лихорадка, бронхоспазм, анафилактические реакции. У предрасположенных лиц (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) может вызвать гемолиз, невриты, у детей – метгемоглобинемию. Аллергические реакции возможны и при местном применении.

НИТРОИМИДАЗОЛЫ

Первый препарат этой группы, до сих пор полностью сохранивший свое значение, – метронидазол – был разработан для лечения протозойных инфекций и введен в клиническую практику более 40 лет назад. Он оказался весьма активным и подавляет возбудителей протозойных инфекций – трихомонад, амеб, лямблий и ряд других. Однако действительная ценность метронидазола выявилась позднее, когда было установлено сильное *бактерицидное действие на анаэробную микрофлору,* как грамположительную, так и грамотрицательную, – на бактероиды, фузобактерии, анаэробные кокки, клостридии и другие; выявлена активность в отношении грамотрицательного аэроба – геликобактер пилори. Это обусловлено существованием у перечисленных бактерий особого небелкового переносчика электронов (ферридоксиновый комплекс), способного восстанавливать нитрогруппу препарата. После такого восстановления (фактически превращения «пролекарства» в активно действующее вещество) метронидазол приобретает способность необратимо связываться с разными макромолекулами бактериальной клетки (ДНК, белки, фосфолипиды мембран и т. п.) и оказывать бактерицидное действие.

В клетках других аэробных микроорганизмов и факультативных (необязательных) анаэробов, как и в клетках животных и человека, такой восстанавливающей системы нет, а ее роль в транспорте электронов выполняют флавопротеиды, с которыми метронидазол не взаимодействует. Этим объясняется высокая избирательность эффектов нитроимидазолов.

В группу нитроимидазолов входят *метронидазол* (*клион, метрогил, трихопол, флагил* и др.), *тинидазол* (*тинапрот, тиниба, фазижин* и др.), *орнидазол* и ряд других препаратов, не получивших большого распространения. Все они обладают одинаковым механиз-

мом и спектром действия, имеют сходные показания к применению и побочные эффекты; несколько различаются они лишь *фармакокинетикой*. Наиболее детально изучена фармакокинетика метронидазола. Препарат практически полностью резорбируется после приема внутрь, пик концентрации в крови наступает через 1 – 3 ч. $T_{0,5}$ составляет 7 – 11 ч. Препарат хорошо проникает через ГЭБ и определяется во всех жидкостях и тканях. До 10 – 20 % принятой дозы выделяется с мочой и 6 – 15 % с калом, остальное подвергается инактивации в печени. Назначают его через 8 ч (тинидазол – 1 раз в сутки) внутрь по 250 – 500 мг в таблетках; при тяжелых инфекциях показаны капельные внутривенные вливания ампульного раствора по 500 мг 3 – 4 раза в сутки. Вливания осуществляют за 30 – 60 мин после разведения препарата. Кроме того, метронидазол выпускается в свечах и вагинальных таблетках, в форме геля для наружного применения.

Показания к применению. Метронидазол и другие препараты этой группы показаны для лечения и профилактики:

1) инфекций ЦНС (менингиты, абсцессы мозга), ЛОРорганов, вызванных анаэробной флорой; инфекций легких и плевры (абсцедирующая, аспирационная пневмонии), вызванных полимикробной микрофлорой с участием анаэробов; инфекций полости рта; инфекций костей и суставов с участием анаэробов, сепсиса. При полимикробных инфекциях нитроимидазолы обязательно сочетают с рациональной антибиотикотерапией;

2) инфекций органов брюшной полости и брюшины – перитонит, инфекционные осложнения после операций на толстом кишечнике, органах малого таза, гинекологических операциях; при всех этих инфекциях, которые обычно имеют полимикробную этиологию, большая часть принадлежит анаэробам (суммарное количество анаэробов в содержимом разных отделов толстого кишечника, например, превышает массу других микробов в 1000 – 10 000 раз). При плановых и неотложных операциях на этих органах метронидазол применяют в сочетании с антибиотиками с профилактической целью; предпочтение отдают внутривенному вливанию, которое начинают за 30 – 60 мин до наиболее опасного в смысле инвазии микробами этапа операции;

3) амебиаза с поражением кишечной стенки, печени (абсцессы), внекишечной локализацией – нитроимидазолы подавляют активные формы паразита, но не действуют на цисты, в связи с чем они должны обязательно сочетаться с антипротозойными препаратами, убивающими цисты;

4) трихомонадного вагинита и уретрита – метронидазол назначают внутрь, а женщинам в форме свечей или вагинальныхтаблеток, обычноразвсуткинаночь;

5) лямблиоза – метронидазол относят к числу наиболее эффективных препаратов, поэтому лечение обычно проводят коротким курсом в 5 дней и относительно небольшими дозами (250 мг взрослому трижды в день);

6) инфекционных поражений кожных покровов (пролежни, трофические язвы, труднозаживающие раны и ожоги, угри и др.) – одним из самых частых и устойчивых к лечению этиологических факторов являются анаэробы (поверхность здоровой кожи анаэробы заселяют в 10 раз обильнее, чем другие сапрофитные микроорганизмы);

7) желудочных и дуоденальных язв с целью уничтожения одного из факторов их патогенеза – аэробных кислотоустойчивых микробов Helicobacter pylori (в составе комплексной терапии язвенной болезни).

Курс лечения метронидазолом и его аналогами не должен превышать 10 дней для взрослых и 5 дней для детей. Лишь при тяжелых инфекциях с доказанной анаэробной микрофлорой курсы могут быть продленными. Нитроимидазолы могут вызывать фотосенсибилизацию (повышение чувствительности к УФ-облучению), кроме того, они обладают тетурам-подобным действием (см. *Спирт этиловый*). В связи с последним необходим полный отказ от алкоголя во время проведения курса и в последующие 5 – 7 дней.

Побочные эффекты метронидазола и других препаратов группы немногочисленны и при правильном дозировании возникают редко. Возможны (до 5 % случаев) преходящие диспептические эффекты: тошнота, редко рвота, потеря аппетита, металлический вкус во рту, неприятные ощущения в эпигастрии. Они обычно проходят через 1 – 3 дня и не требуют прекращения приема. Могут наблюдаться побочные реакции ЦНС: головная боль, головокружения, сонливость, нарушения координации (не рекомендуют водить транспорт), угнетение настроения, парестезии, миалгии. Эти реакции быстро проходят после прекращения курса и не требуют специального лечения. Аллергические реакции на нитроимидазолы возникают весьма редко: сыпи, лихорадка, лейкопения.

Противопоказания к применению нитроимидазолов. Препараты нельзя назначать беременным в I триместре; в последующие триместры – только по жизненным показаниям. На время приема и в последующие 3 – 5 дней прекращают кормление грудью. Препараты противопоказаны при аллергических реакциях на них; это противопоказание считают относительным при тяжелых, угрожающих жизни анаэробных инфекциях, не поддающихся иной терапии. Вопросы взаимодействия нитроимидазолов с другими лекарствами отражены в инструкциях и должны учитываться.

205 *ОКСИХИНОЛИНЫ И ХИНОЛОНЫ*

В недалеком прошлом эти препараты подразделялись на подгруппы (производные 8-оксихинолина, 4-оксохинолина, нафтиридина) и включали довольно много представителей. Сейчас большинство препаратов выведено из широкого применения из-за высокой токсичности и появления более активных и значительно менее опасных лекарств. Реально используют два препарата, которые являются весьма популярными уроантисептиками (*нитроксолин, налидиксовая кислота*). Преобладающими возбудителями здесь являются грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, клебсиеллы, протей, дизентерийная палочка, энтеробактер и др.).

Именно на грамотрицательную флору эти препараты действуют значительно сильнее; для лечения инфекций той же локализации, вызванных грамположительными микробами (стафилококком и др.), необходимо создание высоких концентраций препаратов, часто выходящих за границы терапевтических доз.

Все оксихинолины и хинолоны обладают одинаковым механизмом действия: они блокируют бактериальную ДНК-гиразу – фермент, обеспечивающий закручивание в суперспираль и раскручивание «упакованной» спирали ДНК, что необходимо для реализации генетической информации в синтезах РНК и белков, для воспроизведения (редупликации) ДНК в процессе клеточного деления. Хинолоны проявляют бактериостатическое и бактерицидное действие. При довольно широком спектре действия недостатком их является сравнительно быстрое развитие резистентности бактерий в результате мутаций – снижается способность ДНК-гиразы реагировать с хинолонами или проницаемость для них микробной оболочки. Резистентность быстрее вырабатывается у синегнойной палочки, серраций, стафилококков. По ходу лечения возможна суперинфекция природноустойчивыми видами и штаммами, приобретшими резистентность в процессе терапии.

Нитроксолин (5-НОК) и налидиксовая кислота (*невиграмон, неграм* и др.). Оба препарата хорошо всасываются в ЖКТ и быстро выводятся почками в основном в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в мочевыводящих путях, что и определяет целесообразность их использования в качестве уроантисептиков. Выпускаются в дражированных таблетках: нитроксолин по 0,05, а налидиксовая кислота – в таблетках и капсулах по 0,5. Принимают их 4 раза в день во время еды, или, запивая молоком, в средних суточных дозах

взрослым 0,4 и 2 г соответственно. Курсы лечения в среднем 1 – 2 недели. Дозировки для детей приводятся в справочниках и инструкциях.

Налидиксовая кислота практически неактивна против грамположительной и анаэробной флоры, но высокоэффективна против аэробной грамотрицательной (кишечной, дизентерийной, тифо-паратифозных палочек, клебсиелл, протея и других наиболее частых возбудителей инфекций мочевыводящих путей). Нитроксолин активен и против грамположительной микрофлоры (включая стафилококков), трихомонад, многих патогенных грибов (дрожжевых, плесневых и др.), но на грамотрицательную микрофлору действует все же сильнее.

Оба препарата назначают при острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит и др.), а с профилактической целью – при операциях на почках и мочеполовых путях. Препараты активны при инфицировании антибиотико- и сульфаниламидоустойчивыми возбудителями. Не следует сочетать с нитрофуранами и назначать больным с почечной недостаточностью (при острой необходимости – специальная коррекция доз). И нитроксолин и налидиксовая кислота переносятся достаточно хорошо, но могут вызывать диспептические явления (чувство дискомфорта, потеря аппетита, тошнота и пр.), в редких случаях – типичные аллергические проявления (кожные сыпи, лихорадка, эозинофилия и пр.), фотосенсибилизация. Налидиксовая кислота противопоказана в первые 3 месяца беременности (нитроксолин – в последние месяцы), детям до двух лет, больным эпилепсией, при недостаточности функций печени.

В ряду хинолонов значатся также оксолиновая кислота (грамурин) и пепимедовая кислота (палин). По спектру антимикробного действия, показаниям и противопоказаниям к применению, побочным эффектам они существенно не отличаются от налидиксовой кислоты.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Препараты этой группы быстро завоевали популярность в мире благодаря сильному противомикробному действию (их эффективные концентрации часто ниже, чем антибиотиков), широкому спектру его, легкодостижимому бактерицидному эффекту, низкой токсичности. Механизм действия такой же, как у нефторированных хинолонов. Аналогичный фермент (ДНК-гираза) в клетках человека структурно отличен от фермента микробов и не взаимодействует с фторхинолонами. Это объясняет высокую избирательность действия препаратов на микробы. Фторхинолоны сильнее подавляют грамотрицательные микроорганизмы, в том числе синегнойную палочку, серрации, группу бактерий кишечной палочки и др. Для подавления грамположительной флоры, внутриклеточных микроорганизмов (хламидии, легионеллы, некоторые микобактерии и др.) требуются более высокие концентрации препаратов в крови и тканях, но и они достижимы при приеме обычных терапевтических доз. Устойчивы к фторхинолонам спирохеты, фекальные энтерококки, анаэробы.

Фторхинолонов довольно много, причем число их имеет тенденцию к увеличению. Наиболее широко применяются *офлоксацин (офлин), пефлоксацин (абактал, пефлоцин), норфлоксацин (нолицин), ципрофлоксацин (ципробай, ципроквин)*. Достоинством фторхинолонов является сохранение эффективности в отношении микробов, полирезистентных к другим химиотерапевтическим средствам. Существенным недостатком их является высокая стоимость.

Все они выпускаются в дражированных таблетках, а пефлоксацин и ципрофлоксацин также в ампулах для парентерального введения.

Фармакокинетика фторхинолонов отличается от судьбы в организме нефторированных хинолонов. После перорального приема все они хорошо всасываются в ЖКТ и создают действующие концентрации в тканях и жидкостях, проникают внутрь клеток, через плаценту

и в женское молоко (через ГЭБ лучше всех проникает пефлоксацин). $T_{0,5}$ для разных препаратов группы колеблется в пределах 3 – 7 ч. В обычных средних дозах (400 – 600 мг) они достигают пиковых концентраций в сыворотке от 1 – 3 мкг/мл (ципрофлоксацин) до 10 мкг/мл (офлоксацин); сывороточные концентрации, необходимые для проявления бактерицидного эффекта в отношении грамотрицательной флоры, составляют 1 – 5 мкг/мл. Время сохранения терапевтической концентрации в крови для большинства препаратов порядка 12 ч, а для пролонгированных форм – 24 ч. Соответственно назначаются они 2 или 1 раз в сутки. Дозировки зависят от свойств конкретного препарата, тяжести и локализации инфекции, ее этиологии. Например, ципрофлоксацин принимают дважды в сутки в суммарной дозе от 200 – 500 мг до 1 – 1,5 г, а при особо тяжелом упорном течении инфекции лечение начинают с капельного вливания в вену разведенного раствора в дозах 0,4 – 1,2 г в два приема. Растворы фторхинолонов очень чувствительны к свету и готовят их только перед вливанием, а систему закрывают от света. Дозы офлоксацина примерно вдвое меньше. Всасывание препаратов нарушается двухвалентными ионами, в том числе в составе антацидов, в молоке. До 20 % принятых внутрь фторхинолонов метаболизируется в печени, остальная часть дозы выводится почками путем канальцевой секреции (угнетается конкурентами) и клубочковой фильтрации. При почечной недостаточности возможна кумуляция.

Показания к применению фторхинолонов. Препараты этой группы рекомендуют в качестве средств 1-го ряда при многих инфекциях или как альтернативу другим средствам при их малой эффективности. При этом главным аргументом в пользу фторхинолонов считают полирезистентность возбудителей к разным антибиотикам широкого спектра действия. Наиболее оправданными считаются следующие показания:

1) эмпирическая химиотерапия в отделениях реанимации и интенсивной терапии сепсиса, менингита, перитонита, остеомиелита; при наличии анаэробной микрофлоры назначают дополнительно метронидазол или клиндамицин, при выявлении синегнойной палочки – дополнительно аминогликозиды;

2) внутрибольничные и внебольничные пневмонии (непневмококковые), обострения хронического бронхита с теми же добавлениями;

3) профилактика и лечение операционных инфекций у больных с нейтропенией, онкологическими заболеваниями, иммунодефицитами;

4) осложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные грамотрицательной полирезистентной флорой, простатиты, гонорея;

5) кишечные инфекции – вспышки сальмонеллеза, шигеллеза, вызванные устойчивыми к другим антибиотикам бактериями; кампилобактериоз.

Побочные эффекты и осложнения. Фторхинолоны обычно удовлетворительно переносятся и осложнения редки. Чаще всего наблюдаются: диспептические явления в виде тошноты, анорексии, диареи, металлического вкуса во рту, рвоты; умеренные аллергические реакции в виде кожных сыпей, зуда, слезотечения, насморка; фотосенсибилизация; возможны осложнения со стороны ЦНС (головокружение, бессоница, головная боль, изменения настроения; редко при продолжительном приеме – преходящая анемия, тромбоцитопения.

Фторхинолоны не следует назначать детям до 7 лет (только по обоснованным жизненным показаниям), беременным, кормящим матерям. Несмотря на видимый широкий спектр рекомендаций (как препаратов I – II очереди), их нужно рассматривать все же как химиотерапевтические средства резерва. Основным направлением их использования являются инфекции разной локализации, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, синегнойной палочкой и стафилококками. Они обладают довольно длительным постантибиотическим действием; у разных представителей группы оно варьирует от 5 до 11 ч. Схемы применения во многом зависят от фармакокинетики конкретных препаратов и предпочтительного спектра их действия. Обычная продолжительность курсов лечения в зависимости

от характера и податливости инфекции колеблется от 3 – 5 до 10 – 14 дней. Наиболее рациональным считают их комбинации с аминогликозидами, клиндамицином (или линкомицином, что хуже), метронидазолом. Не рекомендуют их сочетать с тетрациклинами, левомицетином, сульфаниламидами (исключая бисептол).

Противотуберкулезные средства

Химиотерапевтические вещества, подавляющие жизнедеятельность и рост кислотоустойчивых микобактерий – возбудителей туберкулеза.

До 1940-х гг. человечество не знало действительно эффективных противотуберкулезных средств, и диагноз «туберкулез» обычно означал для больного приговор. Положение в этой области медицины радикально изменилось в последние 50 лет. В 1944 г. из культуральной жидкости лучистого гриба был выделен стрептомицин, спустя два года открыта противотуберкулезная активность парааминосалициловой кислоты (ПАСК), а в 1952 г. – производных гидразида изоникотиновой кислоты. В 1970-е гг. стали использоваться рифампицин и этамбутол. Были разработаны эффективные схемы лечения туберкулеза, что позволило сделать прогноз о скором искоренении этого заболевания в отдельных регионах и даже на земном шаре. Однако этот прогноз не оправдался, и в последнее время наблюдается рост числа заболевших во многих развитых и особенно развивающихся странах. По данным ВОЗ, сейчас в мире насчитывается более 20 млн больных активной формой туберкулеза; в год они инфицируют от 50 млн до 100 млн человек (главным образом детей). Ежегодно умирает 3 млн больных, из них более 80 % в развивающихся странах. Эти цифры очень приблизительны и, возможно, устарели, т. к. в мире (в том числе в РФ) отмечают резкий рост заболеваемости, причем часто вызываемой бациллами с прочно выработанной полирезистентностью ко всем наиболее эффективным препаратам.

Арсенал противотуберкулезных средств включает синтетические вещества и антибиотики. Они различаются по силе действия на микобактерии и переносимости. Последнее особенно важно, поскольку лечение туберкулеза является длительным.

Классификация современных противотуберкулезных средств и тактика их применения построены на основе рекомендаций Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (1997) и Центрального НИИ туберкулеза РАМН (1997). Согласно этим рекомендациям, выделяют несколько групп препаратов.

А. *Наиболее эффективные* – синтетический препарат изониазид и антибиотик рифампицин.

Б. *Препараты умеренной эффективности* – синтетические препараты этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид; антибиотики стрептомицин, канамицин, флоримицин (виомицин), циклосерин.

В. *Менее эффективные синтетические препараты* – парааминосалициловая кислота (ПАСК) и тибон (тиоацетазон). В последние годы они практически вышли из применения.

Однако приведенными выше препаратами сегодня не ограничивается арсенал противотуберкулезных средств. В зависимости от силы и надежности действия на разные популяции микобактерий и переносимости больными (особенно важно, поскольку лечение является длительным) все реально применяемые сегодня препараты принято делить на три группы (линии, ряды) (табл. 10).

Таблица 10

Рабочая классификация противотуберкулезных средств

Препараты первой линии (1-го ряда)	Препараты второй линии (2-го ряда)	Альтернативные препараты
Изониазид Рифампицин Этамбутол Пиразинамид Стрептомицин	Этионамид Протионамид Циклосерин Капреомицин Канамицин	Рифабутин Амикацин Ломефлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Азитромицин Кларитромицин

Противотуберкулезные средства неодинаково действуют на разные популяции микобактерий. Выделяют три популяции. *Микобактерии первой популяции* локализуются вне клеток, отличаются интенсивным обменом веществ в условиях хорошего обеспечения кислородом, высоким темпом роста в кислой среде. Именно они преобладают в острой фазе процесса и, в той или иной мере, подавляются всеми препаратами 1 – 2 линий, но наиболее надежное бактерицидное действие на них оказывают изониазид и рифампицин. Именно они составляют основу лечения активных форм туберкулеза независимо от локализации процесса (легкие, кости, почки, кишечник, оболочки мозга). Несмотря на относительно большую подверженность микобактерий этой популяции химиотерапевтическому воздействию, именно среди них чаще всего обнаруживаются резистентные и полирезистентные штаммы. Поэтому лечение сразу начинают приемом комбинации из 3 – 5 препаратов первой линии, а при высокой степени полирезистентности микобактерий присоединяют (или частично замещают компоненты) препараты двух других групп. На эту популяцию микобактерий оказывают наибольший бактерицидный эффект фторхинолоны и макролиды последних поколений. Еще одним достоинством комбинации изониазида и рифампицина является их способность существенно замедлять развитие резистентных микобактерий к разным противотуберкулезным препаратам.

Микобактерии второй популяции локализуются внутри клеток макроорганизма (преимущественно макрофагов) и характеризуются низким уровнем обмена веществ и медленно размножаются в кислой среде. Они более типичны для хронических форм туберкулеза. На эти микобактерии действуют пиразинамид, изониазид и рифампицин. Стрептомицин и другие аминогликозиды (канамицин, флоримицин и др.), циклосерин внутрь клеток не проникают и на внутриклеточную популяцию микобактерий существенного действия не оказывают.

Микобактерии третьей популяции также растут медленно; они типичны для казеозных очагов (каверны с распадом ткани). На них действуют только пиразинамид и рифампицин. Микобактерии последних двух популяций могут приостанавливать свой обмен веществ, деление и переходить в латентную («спящую») стадию. При ухудшении условий жизни больного, снижении иммунитета, возникновении сопутствующих инфекций и других заболеваний, микробактерии из латентной стадии (в ней они могут пребывать многие месяцы и даже годы, оставаясь «миной замедленного действия») вновь активируются и дают начало рецидиву, казалось бы, излеченного туберкулеза. Относительно надежное действие на дремлющие, «персистирующие» микобактерии (стерилизующий эффект) оказывают только рифампицин и пиразинамид.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, купив полную легальную версию на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.