



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	7
Список сокращений и условных обозначений.....	9
Введение .....	10
<b>Глава 1.</b> Основы рациональной фармакотерапии в акушерстве и гинекологии .....	14
Эмбриотоксичность и тератогенность.....	18
Риск эмбриотоксичности у человека .....	22
Оценка безопасности фармакотерапии у беременных .....	23
Применение лекарственных средств при кормлении грудью.....	24
<b>Глава 2.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на тонус миометрия .....	27
2.1. Лекарственные средства, снижающие сократительную активность миометрия .....	28
$\beta_2$ -Адреномиметики .....	29
Ингибиторы биосинтеза простагландинов .....	32
Препараты магния.....	32
Блокаторы кальциевых каналов.....	33
Блокаторы окситоциновых рецепторов .....	35
2.2. Лекарственные средства, повышающие сократительную активность миометрия .....	37
Препараты окситоцина .....	38
Простагландины .....	44
Алкалоиды спорыньи .....	49
<b>Глава 3.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения критических состояний в акушерстве....	52
3.1. Преэклампсия, эклампсия.....	53
Ограничения лекарственной терапии.....	53
Противосудорожная терапия.....	53
Антигипертензивная терапия .....	54
3.2. Кровотечения при беременности, родах и послеродовом периоде.....	61
3.3. Сепсис .....	89
Этиология.....	90
Патогенез.....	90
Лечение .....	91
<b>Глава 4.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для обезболивания родов и при кесаревом сечении.....	151
4.1. Анестезия при родах через естественные родовые пути .....	151
4.2. Анестезия при кесаревом сечении.....	155
Обезболивание после операции .....	155

<b>Глава 5. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов.....</b>	<b>184</b>
5.1. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения острых воспалительных заболеваний женских половых органов .....	185
Антибиотики .....	185
Противогрибковые препараты .....	200
Противовирусные препараты .....	202
Противопротозойные препараты .....	206
Нестероидные противовоспалительные средства .....	208
5.2. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения хронических воспалительных заболеваний женских половых органов.....	210
<b>Глава 6. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при экстрагенитальных заболеваниях.....</b>	<b>238</b>
6.1. Лекарственные средства для профилактики и лечения железодефицитной анемии .....	239
6.2. Лекарственные средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей.....	261
Бессимптомная бактериурия .....	262
Гестационный пиелонефрит .....	263
Цистит.....	265
Мочекаменная болезнь.....	265
6.3. Лекарственные средства для лечения артериальной гипертензии .....	269
Гипотензивные средства центрального действия .....	272
Блокаторы медленных кальциевых каналов .....	276
β-Адреноблокаторы.....	281
α-Адреноблокаторы.....	286
Диуретики .....	288
Вазодилататоры.....	293
Магния сульфат .....	297
6.4. Лекарственные средства при заболеваниях печени и органов желудочно-кишечного тракта.....	297
Рефлюкс-эзофагит.....	301
Хронический гастрит .....	301
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки.....	301
Хронический холецистит .....	301
Запоры .....	301
6.5. Лекарственные средства при болезнях органов дыхания .....	311
6.6. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза .....	316

<b>Глава 7.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для контрацепции.....	328
7.1. Клиническая фармакология гормональных контрацептивов .....	328
Гестагены в составе гормональных контрацептивов .....	329
Эстрогены в составе гормональных контрацептивов .....	334
Основные свойства комбинированных оральных контрацептивов .....	340
Режимы применения комбинированных гормональных контрацептивов.....	341
Критерии приемлемости использования гормональных контрацептивов.....	342
Эффективность методов гормональной контрацепции.....	349
Пролонгированные методы гормональной контрацепции.....	350
Чисто прогестиновые контрацептивы .....	357
7.2. Клиническая фармакология негормональных контрацептивов .....	361
Спермициды.....	361
Внутриматочные медьсодержащие контрацептивы.....	363
<b>Глава 8.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в эндокринной гинекологии .....	365
8.1. Гормональные средства, применяемые в эндокринной гинекологии .....	365
Аналоги, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона .....	365
Эстрогены.....	367
Антиэстрогены.....	370
Гестагены.....	370
Антигестагены .....	373
Ингибиторы ароматазы.....	374
8.2. Лекарственные средства, применяемые при некоторых эндокринных и гинекологических заболеваниях .....	375
Синдром поликистоза яичников .....	375
Гиперпролактинемия .....	379
Синдром предменструального напряжения.....	386
Ожирение, метаболический синдром .....	387
Врожденная дисфункция коры надпочечников .....	387
Преждевременная яичниковая недостаточность .....	389
Нарушения в перименопаузальном и постменопаузальном периоде.....	391

<b>Глава 9.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств для стимуляции овуляции и посттрансферной поддержки.....	395
Мочевые гонадотропины (менотропины) .....	398
Рекомбинантные гонадотропины .....	400
Человеческие хорионические гонадотропины .....	407
Препараты мочевого хорионического гонадотропина человека.....	407
Препараты рекомбинантного хорионического гонадотропина человека.....	408
<b>Глава 10.</b> Клиническая фармакология средств для завершения беременности .....	410
10.1. Медикаментозное прерывание беременности.....	410
10.2. Индукция родов.....	414
<b>Глава 11.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых на этапе прегравидарной подготовки .....	415
Фолиевая кислота.....	415
Йод .....	416
Железо .....	416
Витамин D .....	418
Приложения .....	423
Приложение 1 .....	423
Приложение 2 .....	424
Предметный указатель.....	426

# Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза у женщин — сложная и недостаточно изученная проблема с серьезными медицинскими, социальными и экономическими последствиями как во всем мире, так и в РФ — стране, где с начала текущего столетия зарегистрированная заболеваемость (пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом на 1000 населения) болезнями мочеполовой системы возросла на 30,3% (2000 г. — 37,6; 2015 г. — 49%).

Грозное осложнение несвоевременно и неадекватно леченного инфекционного процесса — сепсис ежегодно уносит около **6 млн** жизней. Согласно оценкам ВОЗ, каждый год сепсисом страдает **3 млн** новорожденных, а **три из десяти** случаев смерти в результате неонатального сепсиса предположительно вызваны **лекарственно-устойчивыми патогенами**. Каждая десятая смерть в период беременности и родов происходит по причине материнского сепсиса. Каждый год в связи с материнскими инфекциями, в частности материнским сепсисом, умирает **1 млн** новорожденных.

Профилактика развития сепсиса как среди населения, так и в медицинских учреждениях предполагает **надлежащее лечение** инфекций с применением антибиотиков, в том числе регулярную оценку состояния больных для **рационального применения** антибиотиков, быстрое обращение за медицинской помощью и раннее обнаружение признаков и симптомов сепсиса.

Выполнить некоторые из этих мер становится все сложнее. По оценкам экспертов Организации экономического сотрудничества и развития, если сейчас ничего не предпринимать в направлении борьбы с антибиотикорезистентностью, к 2050 г. **2,4 млн** жителей стран Северной Америки, Европы и Австралии умрут от **инфекций, не реагирующих** на лечение антибиотиками. В рамках подготовки доклада Организация экономического сотрудничества и развития

в течение 2 лет изучала ситуацию в 33 странах Европы, Северной Америки, в Австралии, а также для сравнения в ряде стран, включая **Россию**, Индию, Китай, Бразилию. В этих регионах **каждая пятая** инфекция вызвана бактериями, **устойчивыми** к тому или иному антибиотику. Здесь ежегодно выявляют **47 млн** случаев таких заболеваний, и многие из заболевших могут умереть. Ежегодные расходы государств на лечение таких инфекций достигнут **\$ 3,5 млрд**. В 2017 г. в США был зафиксирован первый случай смерти от инфекции, резистентной ко всем известным в стране антибиотикам. А ведь за прошедшие 30 лет и более не разработано ни одного принципиально нового класса антибиотиков.

В странах, входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития, сейчас в среднем уже около **17%** инфекций антибиотикорезистентны (в 2005 г. — 14%, а к 2030 г. прогнозируют рост до 18%). В развивающихся странах этот показатель еще выше. Например, в Индии уже 57,1% инфекций резистентны к антибиотикам, в Китае — 43,7%. В РФ этот показатель составляет **42,9%**.

**Разумное** назначение противомикробных препаратов — одна из основных мер в борьбе со сложившейся ситуацией.

## 5.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Для лечения острых воспалительных заболеваний половых органов используют противoinфекционные (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, противопротозойные) и симптоматические (НПВС) средства.

### Антибиотики

Строго говоря, антибиотики — противомикробные вещества, продуцируемые грибами или бактериями. Однако этим термином часто называют полусинтетические производные этих веществ либо синтетические препараты с антимикробным эффектом.

Классификация антибактериальных препаратов:

- пенициллины;
- цефалоспорины;
- карбапенемы;
- монобактамы;
- макролиды;
- аминогликозиды;
- тетрациклины;
- линкозамиды;
- гликопептиды;
- оксазолидиноны;

- фторхинолоны;
- сульфаниламиды.

Характер (тип) действия антибиотиков может быть бактерицидным, под которым понимают нарушение целостности клеточной стенки, и бактериостатическим, которое проявляется прекращением роста и деления клеток. Бактерицидный или бактериостатический характер влияния антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия. Противомикробное действие антибиотиков развивается в основном как следствие нарушения:

- синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
- проницаемости цитоплазматической мембраны микробной;
- внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
- синтеза рибонуклеиновой кислоты в микроорганизмах.

При сопоставлении характера и механизма действия антибиотиков (табл. 5.1) видно, что бактерицидное действие оказывают преимущественно те препараты, которые нарушают синтез клеточной стенки, изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны или нарушают синтез РНК в микроорганизмах. Бактериостатическое действие характерно для антибиотиков, нарушающих внутриклеточный синтез белка.

**Таблица 5.1.** Механизм и характер противомикробного действия антибиотиков

Механизм действия	Антибиотики	Преимущественный характер антимикробного действия
Нарушение синтеза клеточной стенки	β-Лактамные (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)	Бактерицидный
	Гликопептиды	Бактерицидный
Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Полимиксины. Полиеновые антибиотики	Бактерицидный
Нарушение внутриклеточного синтеза белка	Макролиды. Тетрациклины. Линкозамиды	Бактериостатический
	Аминогликозиды	Бактерицидный
Нарушение синтеза РНК	Рифампицин	Бактерицидный

**Антибиотикорезистентность.** Помимо ряда нежелательных реакций со стороны макроорганизма, противоиnфекционные препараты могут вызвать ряд изменений бактериальной популяции, характер которых будет зависеть от свойств как антибактериального средства, так и возбудителя. Эти изменения в первую очередь касаются локальной микрофлоры и способствуют селекции резистентных микроорганизмов. По этой причине противоиnфекционная терапия



всегда должна быть хорошо обоснована и требует постановки четкого диагноза.

27.02.2017 ВОЗ опубликовала актуальный перечень антибиотико-резистентных бактерий, в отношении которых необходима первоочередная разработка новых противомикробных препаратов. По мнению ученых, наиболее пристального внимания заслуживают 12 микроорганизмов, которые для удобства разделили на три группы — по важности разработки новых антибиотиков:

- приоритет 1 — критический:
  - ✧ *Acinetobacter baumannii* (устойчивы к карбапенемам);
  - ✧ *Pseudomonas aeruginosa* (устойчивы к карбапенемам);
  - ✧ *Enterobacteriaceae*, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.* (устойчивы к карбапенемам и цефалоспорином III поколения);
- приоритет 2 — высокий:
  - ✧ *Enterococcus faecium* (устойчивы к ванкомицину);
  - ✧ *Staphylococcus aureus* (устойчивы к метициллину и ванкомицину);
  - ✧ *Helicobacter pylori* (устойчивы к кларитромицину);
  - ✧ *Campylobacter* (устойчивы к фторхинолонам);
  - ✧ *Salmonella spp.* (устойчивы к фторхинолонам);
  - ✧ *Neisseria gonorrhoeae* (устойчивы к цефалоспорином III поколения и фторхинолонам);
- приоритет 3 — средний:
  - ✧ *Streptococcus pneumoniae* (совсем не восприимчивы к пенициллину);
  - ✧ *Haemophilus influenza* (устойчивы к ампициллину);
  - ✧ *Shigella spp.* (устойчивы к фторхинолонам).

В 2019 г. ВОЗ объявила о начале кампании AWaRe (Access, Watch, Reserve), призванной убедить правительства применять методику, помогающую замедлить распространение устойчивости к противомикробным препаратам, уменьшить распространенность побочных явлений и сократить затраты. В соответствии с ней антибактериальные препараты разделены на три группы (табл. 5.2):

- «Доступ» (Access) — ЛС узкого спектра действия первой и второй линии для 25 самых распространенных заболеваний;
- «Наблюдение» (Watch) — критически важные противомикробные препараты для людей (например, кларитромицин);
- «Резерв» (Reserve) — средства последней надежды, их применяют при неэффективности всех остальных (цефепим и др.).

Цель программы — к 2023 г. увеличить долю потребления антибиотиков из группы «Доступ» минимум до 60%, что позволит уменьшить использование препаратов из групп «Наблюдение» и «Резерв» и снизить риск развития резистентности.

Таблица 5.2. Распределение противомикробных препаратов по категориям согласно программе AWaRe (Access, Watch, Reserve)

	<b>Категория «Доступ»:</b> противомикробные препараты, которые должны быть постоянно и везде доступны для лечения широкого круга инфекций	<b>Категория «Наблюдение»:</b> антибиотики, рекомендуемые в качестве препаратов первого и второго выбора для лечения ограниченного числа инфекций	<b>Категория «Резерв»:</b> антибиотики, которые должны рассматриваться в качестве ЛС последней надежды и использоваться только в самых тяжелых случаях, когда все остальные альтернативы исчерпаны
Базовые	<b>Антибиотики</b>	Антипсевдомонадные антибиотики с ингибиторами β-лактамаз (пиперациллин, тазобактам)	Азтреонам
	Амоксициллин. Амоксициллин + клавулановая кислота. Ампициллин. Бензилпенициллин. Цефалексин. Цефазолин. Хлорамфеникол. Клиндамицин. Клоксациллин. Доксициклин. Гентамицин. Амикацин. Феноксиметилпенициллин. Бензилпенициллин (Прокаин-бензилпенициллин* <sup>®</sup> ). Спектиномицин	Карбапенемы и пены (фаропенем, имипенем, циластатин, меропенем)	Цефалоспорины IV поколения (цефепим)
	<b>Противомикробные препараты других групп</b>	Цефалоспорины III поколения (с ингибитором или без ингибитора β-лактамаз, например: цефиксим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон)	Цефалоспорины V поколения (цефтаролина фосамил)
		Гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин)	Даптомицин
	Метронидазол. Нитрофурантоин. Сульфаметоксазол + триметоприм	Макролиды (например, азитромицин, кларитромицин, эритромицин)	Фосфомицин (внутривенно)
		Хинолоны и фторхинолоны (например, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин)	Оксазолидин (например, линезолид). Полимиксины (например, колистин, полимиксин В). Тигециклин
Дополнительные	<b>Антибиотики</b>	—	—
	Азитромицин. Цефиксим. Цефотаксим. Цефтриаксон. Ципрофлоксацин. Кларитромицин. Пиперациллин + тазобактам. Меропенем. Ванкомицин		

В целях предупреждения и ограничения распространения микробной резистентности на территории РФ 25.09.2017 Правительством РФ утверждена Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности, которая определяет государственную политику по предупреждению и ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам. Стратегией, в частности, предусматриваются:

- изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и системный мониторинг ее распространения;
- совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью;
- разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений;
- информирование населения по вопросам применения противомикробных препаратов и проблемам антимикробной резистентности;
- обеспечение межведомственного взаимодействия и развитие международного сотрудничества в области предупреждения и ограничения антимикробной резистентности.

**Антибиотики и беременность.** Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий.

- Необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности (критерии FDA).
- Необходимо использовать ЛС только с известными путями метаболизма.
- При назначении препаратов следует учитывать триместр беременности. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, необходимо особенно тщательно подходить к назначению антибактериальных препаратов до 5 мес беременности.
- В процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Во время беременности высокая концентрация препарата увеличивает риск тератогенного и токсического действия на плод. С другой стороны, лечение субтерапевтическими дозами может не дать лечебного эффекта, поэтому изучение фармакокинетики препаратов во время беременности необходимо для эффективной терапии гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и внутриутробной инфекции плода.

**Эмбриотоксическое действие антибиотиков.** Большие дозы *тетрациклина* в поздние сроки беременности могут вызвать острую желтую дистрофию печени (особенно при парентеральном введении).

Даже небольшие дозы тетрациклинов (концентрация в пупочных сосудах — около 50–60% уровня в крови матери) в поздний период беременности могут вызвать окрашивание зубов плода, их гипоплазию, а также замедленное развитие костного скелета (тетрациклины запрещены к применению у беременных).

*Пенициллины* (особенно полусинтетические) и *цефалоспорины* также проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсических действий при этом обычно не наблюдается, возможна аллергизация плода). Способность полусинтетических пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от их способности связываться с белками плазмы крови. При аллергии к пенициллинам, помимо цефалоспоринов, может использоваться эритромицин.

*Стрептомицин* быстро проходит через плаценту (его концентрация в крови плода — около 50%), может приводить к различным поражениям нервной системы (в том числе ототоксическое действие), микромиелии, различным нарушениям в строении костей. Более безопасны *гентамицин* и *канамицин*, но и их можно назначать только по жизненным показаниям (для них также характерно ототоксическое и нефротоксическое действие).

Несмотря на высокую токсичность *хлорамфеникола*, сообщений о его эмбриотоксическом влиянии нет (концентрация в крови плода составляет около 30–80% таковой в крови матери). У новорожденных могут отмечаться явления коллапса, серого синдрома.

Не следует использовать в последнем триместре беременности *сульфаниламиды* (особенно препараты длительного действия), способные интенсивно связываться с белками, поскольку они, вытесняя билирубин из связи с белками, могут вызвать желтуху новорожденных. Кроме того, они (а также *нитрофураны*) способствуют развитию гемолитической анемии у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При беременности также не рекомендуют использовать *ко-тримоксазол* из-за возможности нарушения обмена фолиевой кислоты в организме матери и ребенка.

Вследствие высокого риска эмбриотоксического действия *метронидазол* и *триметоприм* не применяют в I триместре беременности.

При беременности можно применять:

- 1–3-й месяц беременности: пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовую кислоту;
- 4–7-й месяц беременности: пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовую кислоту, нитрофураны, налидиксовую кислоту;
- последние недели беременности: пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовую кислоту.

Таблица 5.3. Приемлемость основных антибиотиков во время беременности и лактации

Препарат	Разрешен Государственным реестром ЛС		Критерии безопасности (FDA)
	при беременности	при кормлении грудью	
<i>Пенициллины</i>			
Амоксициллин	Да	Нет	В
Амоксициллин + клавулановая кислота	Да	Да	В
Ампициллин + сульбактам	Нет данных	Нет данных	В
Ампициллин	Да	Нет	В
Оксациллин	Да	Да	Нет данных
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефазолин	Да	Нет	В
Цефепим	Да	Нет	В
Цефиксим	Да	Нет	В
Цефоперазон + сульбактам	Да	Нет	В
Цефотаксим	Нет	Нет	В
Цефтазидим	Нет	Нет	В
Цефтриаксон	Нет	Нет	В
Цефуроксим	Нет	Нет	В
<i>Карбопенемы</i>			
Имипенем + циластатин	Да	Да	Нет данных
Меропенем	Нет	Нет	В
<i>Макролиды</i>			
Азитромицин	Да	Нет	В
Джозамицин	Да	Нет	Нет данных
Кларитромицин	Нет	Нет	С
Спирамицин	Да	Да	Нет данных
Эритромицин	Нет	Нет	Нет данных
<i>Аминогликозиды</i>			
Амикацин	Нет	Нет	D
Гентамицин	Нет	Да	D

Окончание табл. 5.3

Препарат	Разрешен Государственным реестром ЛС		Критерии безопасности (FDA)
	при беременности	при кормлении грудью	
<i>Фторхинолоны</i>			
Левифлоксацин	Нет	Нет	C
Моксифлоксацин	Нет	Нет	Нет данных
Офлоксацин	Нет	Нет	C
Пефлоксацин	Нет	Нет	Нет данных
Ципрофлоксацин	Нет	Нет	C
<i>Гликопептиды</i>			
Ванкомицин	Во II–III триместре	Нет	B (пероральные формы)
<i>Тетрациклины</i>			
Доксициклин	Нет	Нет	D
<i>Линкозамиды</i>			
Клиндамицин	Во II–III триместре	Нет	B

## **β-лактамы антибиотиков**

В группу входят препараты, имеющие в структуре β-лактамное кольцо: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Вследствие высокой клинической эффективности и низкой токсичности β-лактамы антибиотиков составляют основу современной антимикробной терапии, занимая основное место при лечении различных бактериальных инфекций.

Механизм действия β-лактамов заключается в нарушении образования клеточной стенки бактерий за счет необратимого соединения с пенициллинсвязывающими белками микробной стенки делящихся микроорганизмов. Эти белки по своей природе являются ферментами, обеспечивающими синтез бактериальной клеточной стенки. Нарушение их функции вызывает гибель микроорганизмов. В свою очередь, одинаковый механизм действия определяет сходные механизмы резистентности, а также целый ряд общих свойств данных препаратов (бактерицидное действие, синергизм с аминогликозидами, низкую токсичность, возможность перекрестной аллергии у пациентов и т.д.).

## Пенициллины

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота. Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка этой кислоты. Все пенициллины по способу получения можно разделить на природные (биосинтетические) и полусинтетические.

*Природные пенициллины* продуцируются различными видами плесневого гриба *Penicillium*. Спектр их действия включает преимущественно *грамположительные* микроорганизмы: грамположительные кокки (стрептококки, пневмококки; стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу), грамотрицательные кокки (менингококки и гонококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы; листерии), спирохеты (бледная трепонема, лептоспиры, боррелии), анаэробы (клостридии), актиномицеты.

Все природные пенициллины разрушаются  $\beta$ -лактамазами, поэтому их нельзя использовать для лечения стафилококковых инфекций, так как большинство стафилококков вырабатывают такие ферменты.

*Полусинтетические пенициллины* получены путем присоединения различных радикалов к аминогруппе 6-аминопенициллановой кислоты. Основные отличия полусинтетических пенициллинов от природных: кислотоустойчивость, устойчивость к пенициллиназе и спектр действия.

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназы, отличаются от препаратов бензилпенициллина тем, что они эффективны при инфекциях, вызываемых пенициллиназообразующими стафилококками, поэтому препараты этой группы получили название «антистафилококковые пенициллины». В остальном спектр действия соответствует спектру природных пенициллинов, но активность значительно ниже.

Все полусинтетические пенициллины широкого спектра действия разрушаются бактериальными  $\beta$ -лактамазами (пенициллиназами), что значительно снижает их клиническую эффективность. Исходя из этого были получены соединения, инактивирующие  $\beta$ -лактамазы бактерий. К ним относятся клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин и один из ингибиторов  $\beta$ -лактамаз (амоксциллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, пиперациллин + тазобактам). Такие препараты получили название «ингибиторозащищенные пенициллины». В отличие от монопрепаратов, ингибиторозащищенные пенициллины действуют на пенициллиназообразующие штаммы стафилококков, обладают высокой активностью против грамотрицательных бактерий, продуцирующей  $\beta$ -лактамазы, а также эффективны в отношении бактериоидов.

Препараты группы пенициллина малотоксичны и обладают большой шириной терапевтического действия. Однако они относительно часто вызывают аллергические реакции, которые могут проявляться

в виде крапивницы, кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма и анафилактического шока. Аллергические реакции могут возникать при любом пути введения препарата, но наиболее часто наблюдаются при парентеральном введении. Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов пенициллина, а также во введении антигистаминных средств и глюкокортикоидов. При анафилактическом шоке внутривенно вводят эпинефрин (Адреналин\*) и глюкокортикоиды. Кроме того, пенициллины вызывают некоторые побочные эффекты неаллергической природы. К ним относится раздражающее действие. При приеме внутрь они могут вызывать тошноту, воспаление слизистой оболочки языка и ротовой полости. При внутримышечном введении могут быть болезненность и развитие инфильтратов, а при внутривенном — флебиты и тромбофлебиты.

### Цефалоспорины

Цефалоспорины — один из самых обширных классов антибиотиков. Наиболее распространена классификация цефалоспоринов по поколениям. Внутри каждого поколения выделяют препараты для парентерального и перорального применения, препараты с антисинегнойной и антианаэробной активностью и препараты, имеющие одновременно антисинегнойную и антианаэробную активность (табл. 5.4).

**Таблица 5.4.** Классификация цефалоспоринов

Препарат	Путь введения
<i><b>I поколения</b></i>	
Цефадроксил	Внутрь
Цефазолин	Парентерально
Цефалексин	Внутрь
Цефрадин	Внутрь
<i><b>II поколения</b></i>	
Цефаклор	Внутрь
Цефотетан	Парентерально
Цефокситин	Парентерально
Цефпрозил <sup>р</sup>	Внутрь
Цефуроксим	Парентерально или внутрь
<i><b>III поколения</b></i>	
Цефдинир <sup>р</sup>	Внутрь
Цефдиторен	Внутрь
Цефиксим	Внутрь



Окончание табл. 5.4

Препарат	Путь введения
Цефотаксим	Парентерально
Цефподоксим	Внутрь
Цефтазидим	Парентерально
Цефтазидим + авибактам	Парентерально
Цефтибутен	Внутрь
Цефтриаксон	Парентерально
<b>IV поколения</b>	
Цефепим	Парентерально
<b>V поколения</b>	
Цефтаролина фосамил	Парентерально
Цефтобипрол	Парентерально
<b>Новые цефалоспорины</b>	
Цефтолозан + тазобактам	Парентерально

Имеющиеся черты структурного сходства цефалоспоринов с пенициллинами определяют одинаковый механизм и тип антибактериального действия, высокую активность и эффективность, низкую токсичность для макроорганизма, а также перекрестные аллергические реакции с пенициллинами. Важными отличительными особенностями цефалоспоринов являются их устойчивость к пенициллиназе и широкий спектр антимикробного действия.

При применении цефалоспоринов возможно развитие аллергических реакций (крапивница, лихорадка, сывороточная болезнь, анафилактический шок). Больным, имеющим в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, не следует назначать цефалоспорины. Из неаллергических осложнений возможно нарушение функций почек, что наиболее характерно для цефалоспоринов I поколения. В редких случаях цефалоспорины вызывают лейкопению. Для ряда цефалоспоринов, имеющих в структуре 4-метилтиотетразольное кольцо (цефоперазон и др.), характерно тетурамоподобное действие. При приеме пероральных цефалоспоринов могут возникать диспепсические явления. При внутримышечном введении цефалоспоринов могут возникать инфильтраты, а при внутривенном — флебиты. При приеме цефалоспоринов следует учитывать возможность развития суперинфекции.

### Карбапенемы

Карбапенемы характеризуются более высокой устойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз и обладают широким спектром антибактериального действия, включая штаммы, устойчивые к цефалоспоринам

III и IV поколения. Карбапенемы — резервные антибиотики, применяются при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Карбапенемы характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития неблагоприятных лекарственных реакций. Наиболее часто наблюдаются реакции в месте введения препаратов и реакции со стороны ЖКТ: диарея, тошнота и рвота. У пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы возможно развитие перекрестной аллергической реакции немедленного типа к карбапенемам (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница и др.).

### Монобактамы

Из монобактамов в медицинской практике применяют один антибиотик — **азтреонам**. Препарат проявляет высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочки, протей, клебсиелл и др.) и не действует на грамположительные бактерии, бактероиды и другие анаэробы. Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим  $\beta$ -лактамазам, продуцируемым грамотрицательной микрофлорой, и в то же время разрушается  $\beta$ -лактамазами грамположительных микроорганизмов и бактероидов.

Азтреонам — препарат резерва, применяется при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, менингите, сепсисе, при неэффективности других антибактериальных средств. Вводят препарат внутримышечно или внутривенно. Из побочных эффектов отмечаются диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль.

### Макролиды

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. Для них характерны следующие свойства:

- способность нарушать синтез микробных белков на уровне рибосом;
- преимущественно бактериостатический тип действия;
- высокая активность в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм);
- способность проникать внутрь клеток и создавать высокие внутриклеточные концентрации;
- низкая токсичность для макроорганизма;
- отсутствие перекрестных аллергических реакций с  $\beta$ -лактамами антибиотиками.

Спектр действия макролидов включает: грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, листерии), грамотрицательные кокки (гонококки,

менингококки), грамотрицательные палочки (легионеллы, хеликобактерии), хламидии, микоплазмы, спирохеты.

Побочное действие препаратов данной группы проявляется в основном аллергическими реакциями и диспепсическими расстройствами.

### Аминогликозиды

В основе молекулы аминогликозидов лежит циклический спирт аминоциклитол, к которому присоединены аминсахара. Группа аминогликозидов представлена природными и полусинтетическими препаратами, которые принято классифицировать по поколениям:

- I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин;
- II поколение: гентамицин, тобрамицин, сизомицин<sup>®</sup>;
- III поколение: амикацин.

К общим свойствам аминогликозидов относятся:

- способность нарушать синтез белка в микробной клетке;
- способность нарушать проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов;
- бактерицидный тип действия;
- потенцирование антибактериального действия пенициллинов и цефалоспоринов;
- широкий спектр антибактериального действия с преимущественным влиянием на грамотрицательную микрофлору;
- высокая токсичность для человека, которая выражается в специфическом повреждении почек (нефротоксический эффект), слухового и вестибулярного аппарата (ототоксический эффект), угнетении нервно-мышечной передачи, проявляющемся ослаблением дыхания, снижением мышечного тонуса и двигательной функции;
- сходные фармакокинетические свойства — аминогликозиды практически не всасываются из ЖКТ (высокогидрофильны), плохо проходят через гистагематические барьеры, практически не метаболизируются и выводятся почками в неизменном виде, создавая в моче высокие концентрации.

В связи с высокой токсичностью аминогликозиды целесообразно использовать короткими курсами в синергидных сочетаниях с другими антибиотиками.

Отмечено усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, **магния сульфата** и при переливании большого количества крови с цитратными консервантами.

Аминогликозиды **не рекомендуют** использовать для лечения **стафилококковых инфекций**, поскольку существуют другие, более эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

### Тетрациклины

К группе тетрациклинов относятся природные и полусинтетические антибиотики, структурную основу которых составляют че-

тыре конденсированных шестичленных кольца. Общие свойства тетрациклинов:

- бактериостатическое действие;
- широкий спектр активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий (за исключением тигециклина);
- перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы (за исключением тигециклина);
- высокая частота неблагоприятных лекарственных реакций.

При применении тетрациклинов нередко возникают побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. Наиболее частым проявлением аллергических реакций являются кожная сыпь и крапивница, в редких случаях могут возникнуть отек Квинке и анафилактический шок. Из побочных эффектов неаллергической природы следует отметить раздражающее действие на слизистые оболочки пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, диарея) при пероральном применении, а при внутривенном введении в случае попадания на стенку вены — образование тромбофлебитов. Тетрациклины оказывают гепатотоксическое действие, особенно выраженное при нарушении функции печени. Антибиотики данной группы оказывают общее катаболическое действие: угнетают синтез белка, способствуют выведению из организма аминокислот, витаминов и других соединений. Тетрациклины депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов, и образуют труднорастворимые комплексы с кальцием, в связи с чем нарушается образование скелета, происходит окрашивание и повреждение зубов. По этой причине тетрациклины **не следует** назначать детям до 12 лет и **беременным**.

## Линкозамиды

В группу линкозамидов входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин.

Для линкозамидов характерны следующие общие свойства.

- Способность ингибировать синтез белка в микробной клетке (действуют подобно макролидам).
- Преимущественно бактериостатический тип действия.
- Узкий спектр действия (преимущественно грамположительные кокки, включая пенициллиназообразующие штаммы стафилококков). Высокоактивны в отношении бактероидов — облигатных неспорообразующих анаэробов.
- Способность накапливаться в костной ткани и суставах.
- Быстрое развитие устойчивости микрофлоры.
- Отсутствие перекрестных аллергических реакций с  $\beta$ -лактамами антибиотиками.

При применении линкозамидов могут возникать диспепсические расстройства, аллергические реакции. Наиболее тяжелым побочным эффектом является псевдомембранозный колит, который развивается в результате подавления неспорообразующей анаэробной микрофлоры кишечника и размножения *Clostridium difficile*, продуцирующего

энтеротоксины, вызывающие деструктивные изменения в стенке кишечника. Колит имеет тяжелое течение, развиваются язвы вплоть до прободения кишечника и развития перитонита. Для лечения колита назначают внутрь ванкомицин или метронидазол, а также проводят дезинтоксикационную терапию.

## Хинолоны

Хинолоны — синтетические антибактериальные препараты. Существует четыре поколения хинолонов, причем три последних являются фторированными (фторхинолоны). Хинолоны I поколения характеризуются узким спектром активности, и многие из них в настоящее время утратили свое значение. Фторхинолоны обладают бактерицидным действием, инактивируя ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК в микроорганизме; ломефлоксацин блокирует топоизомеразы II и IV. Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром, высокой бактерицидной активностью, хорошим распределением в органах, что позволяет применять их для лечения широкого спектра инфекций различной локализации. Для фторхинолонов характерно действие на грамотрицательные бактерии: кишечную палочку (*Escherichia coli*), шигеллы, сальмонеллы, протей (*Proteus spp.*), клебсиеллу (*Klebsiella spp.*). К ним чувствительны стафилококки (в том числе пенициллинорезистентные и некоторые метициллинорезистентные штаммы), грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, *Moraxella catarrhalis*), грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактер, клебсиелла, серрация, провиденция, цитробактер, морганелла), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), кампилобактеры, легионеллы, *Mycobacterium tuberculosis*.

При применении хинолонов наиболее часто наблюдается гепатотоксическое действие. Могут возникать диспепсии (особенно при приеме натощак), изредка развиваются аллергические реакции, симптомы поражения ЦНС (головокружение, головная боль, повышение судорожной активности), панцитопения и гемолитическая анемия. Для фторхинолонов характерно торможение развития хрящевой ткани, поэтому они **противопоказаны беременным и кормящим**.

β-Лактамные антибиотики, аминогликозиды, цефалоспорины, макролиды можно применять в комбинации с хинолонами (целесообразно контролировать функции печени и назначить гепатопротекторы). Установлен синергизм пенициллинов и хинолонов в отношении синегнойной палочки. При сочетании с **НПВС** возрастает риск нейротоксичности вплоть до развития судорог.

## Гликопептиды

Группа гликопептидов включает два природных антибиотика: ванкомицин и тейкопланин. Рост интереса к гликопептидам обуслов-

лен увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. Гликопептиды обладают преимущественно бактериостатическим действием, механизм которого заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий. Они активны в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов. Ванкомицин активен в отношении *Staphylococcus aureus* (включая пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные стафилококки), *Streptococcus spp.* (включая штаммы, резистентные к пенициллинам), *Corynebacterium spp.*, *Haemophilus influenzae*. В последние годы в нескольких странах выделен ***Staphylococcus aureus*** со сниженной чувствительностью к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину. Тейкопланин активен в отношении *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативных штаммов *Staphylococcus spp.* (включая резистентные к метициллину и другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам), *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.* К нему **устойчивы** почти все **граммотрицательные** бактерии, микобактерии, вирусы, простейшие. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками отсутствует.

## Противогрибковые препараты

В настоящее время противогрибковые препараты представлены несколькими группами, отличающимися между собой по химическому строению. В соответствии с химическим строением выделяют следующие группы противогрибковых ЛС (табл. 5.5):

- полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В;
- производные имидазола: миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол, бутконазол;
- производные триазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол;
- аллиламины (производные N-метилнафталина): тербинафин, нафтифин;
- эхинокандины: каспофунгин, микафунгин;
- препараты других групп: гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс.

По клиническому применению выделяют три основные группы:

- препараты для лечения глубоких системных микозов;
- препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий;
- препараты для лечения кандидозов.

В акушерстве и гинекологии наибольший практический интерес представляют препараты для лечения кандидозов. Клинический протокол «Урогенитальный кандидоз» (2016) рекомендует следующие антимикотики: клотримазол, итраконазол, флуконазол, бутконазол, натамицин.

Таблица 5.5. Основные противогрибковые препараты

Препарат	Государственный реестр ЛС		Критерии безопасности (FDA)
	разрешен		
	при беременности	при лактации	
<i>Полиенового ряда</i>			
Натамицин	Да	Да	Нет данных
Нистатин	Нет	Нет	С
<i>Имидазолового ряда</i>			
Бутоконазол	Нет	Нет	С
Кетоконазол	Во II–III триместре	С осторожностью	С
Клотримазол	Во II–III триместре	Да	В (вагинально) С (внутрь)
Сертаконазол	Да	Да	С
Фентиконазол	Нет	Нет	Нет данных
<i>Триазолового ряда</i>			
Флуконазол	Нет	Нет	С (вагинально) D (внутрь)
Итраконазол	Да	Нет	С

### Полиеновые антибиотики

Полиеновые антибиотики — антимикотики природного происхождения — активны только в отношении дрожжей; связываются с эргостеролом клеточных мембран грибов, повреждая мембрану клетки гриба, возможно, за счет образования пор, что приводит к потере водорастворимых ионов  $K^+$ ,  $NH_4^+$ , фосфора, к необратимым изменениям и гибели гриба.

### Производные имидазола

Существуют производные имидазола для местного и системного применения (кетоконазол, миконазол, тенонитрозол), а также только для местного применения (клотримазол, эконазол, изоконазол). Производные имидазола изменяют липидный состав клеточной мембраны гриба и нарушают ее проницаемость.

### Производные триазола

Флуконазол и итраконазол хорошо растворимы в воде и лучше всасываются из ЖКТ, чем производные имидазола. Препараты оказывают выраженное ингибирующее воздействие на синтез грибами стеролов.

## Противовирусные препараты

Противовирусные препараты — это лекарственные вещества, способные тормозить процессы адсорбции, проникновения и размножения вирусов. В зависимости от направленности действия на различные стадии взаимодействия вирусной частицы с клетками макроорганизма выделяют следующие группы противовирусных препаратов:

- иммуноглобулины;
- производные адамантана;
- аналоги нуклеозидов;
- производное фосфорно-муравьиной кислоты;
- производные пептидов.

В акушерстве и гинекологии противовирусные препараты используются в основном при генитальном герпесе и для профилактики перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (табл. 5.6).

Клинический протокол «*Генитальный герпес*» (2016) рекомендует для лечения первичного эпизода и рецидива генитального герпеса использовать аналоги нуклеозидов — ацикловир, валацикловир или фамцикловир, при рецидивирующем течении — интерферон системного действия.

**Ацикловир** — синтетический аналог гуанина. После внедрения в пораженную вирусом клетку препарат фосфорилируется вирусной тимидинкиназой и превращается в ацикловира монофосфат, который под влиянием тимидинкиназы клетки-хозяина превращается в ацикловира дифосфат, а затем в активную форму ацикловира трифосфат, ингибирующий вирусную ДНК-полимеразу, что приводит к нарушению синтеза вирусной ДНК. Избирательность противовирусного действия ацикловира связана, во-первых, с тем, что он фосфорилируется только вирусной тимидинкиназой (в здоровых клетках препарат неактивен), а во-вторых, чувствительность вирусной ДНК-полимеразы к ацикловиру в сотни раз выше, чем к аналогичному ферменту в клетках макроорганизма. Ацикловир избирательно подавляет репликацию вируса простого и опоясывающего герпеса.

**Фамцикловир** — синтетический аналог пурина. В организме препарат метаболизируется с образованием активного метаболита — пенцикловира, который в клетках, инфицированных вирусами герпеса и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), последовательно фосфорилируется, а затем ингибирует синтез вирусной ДНК, что приводит к подавлению репликации вируса.

**Валацикловир** — валиловый эфир ацикловира. При первом прохождении через печень превращается в ацикловир, который после фосфорилирования оказывает противогерпетическое действие. Валацикловир отличается от ацикловира большей биодоступностью при энтеральном приеме (примерно 54%). Применяется внутрь.



Таблица 5.6. Основные противовирусные препараты

Препарат	Государственный реестр ЛС		Критерии безопасности (FDA)
	разрешен		
	при беременности	при лактации	
<i>Препараты для лечения генитального герпеса</i>			
Ацикловир	Да	С осторожностью	B
Валацикловир	Да	С осторожностью	B
Фамцикловир	Да	Нет данных	B
<i>Антиретровирусные препараты</i>			
Абакавир	Да	Нет	Нет данных
Атазанавир	Да	Нет	Нет данных
Дарунавир	Да	Нет	Нет данных
Зидовудин	Да	Нет	C
Ламивудин	Да	Да	C
Невирапин	С осторожностью	Нет	B
Нелфинавир	С осторожностью	Нет	B
Ралтегравир	Нет	Нет	Нет данных
Рилпивирин	Да	Нет	Нет данных
Лопинавир + ритонавир	Нет	Нет	B
Саквинавир	Да	Нет	B
Ставудин	Да	Да	C
Тенофовир	Да	Нет	Нет данных
Фосфазид	После 14 нед	Нет	Нет данных
Эмтрицитабин	Да	Нет	B
Эфавиренз	Да	Нет	D

Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (2017) рекомендуют лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, в дополнение к эксцизии. Надежной доказательной базы не имеет. Эффективность его исследуется по показателям иммунологического статуса, местного иммунитета и изменениям вирусной нагрузки. Показан ряд положительных результатов в отношении некоторых

иммуномодуляторов, в частности, Иммуномакс (Соловьев А.М. и соавт., 2020).

**Иммуномакс** — иммуномодулятор с широким спектром иммунотропного действия. По химической структуре Иммуномакс является кислым пептидогликаном с молекулярной массой 1000–40 000 кДа, выделенным из растительного сырья и очищенным до хроматографически гомогенного вещества с помощью самых современных молекулярных технологий<sup>1</sup>. Показан для лечения патологических состояний (кондиломы, бородавки, дисплазии и др.), вызванных вирусом папилломы человека, а также для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, хламидией, микоплазмой, уреоплазмой, другими бактериями и вирусами<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Довлетханова Э.Р. и соавт., 2020.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Иммуномакс®. РУ № Р N001919/02. 17.10.2011.

*На правах рекламы*

Клинический протокол «ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека» (2017) рекомендует использовать антиретровирусные препараты, представленные в табл. 5.7.

**Таблица 5.7.** Выбор антиретровирусных препаратов у беременных

Препараты	Комментарии
<b>Предпочтительные</b>	
<i>Комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы</i>	
Зидовудин + ламивудин	Наиболее изучены у беременных. Более высокий риск развития анемии (зидовудин)
Абакавир + ламивудин	—
Тенофовир + ламивудин	Осторожно использовать у беременных с почечной недостаточностью
Тенофовир + эмтрицитабин	
<i>Третий препарат в схеме</i>	
Лопинавир + ритонавир	Рекомендуется увеличение дозы в III триместре беременности. Исключить однократный прием
Атазанавир + ритонавир	Стандартная терапевтическая доза в течение всей беременности, за исключением сочетания с тенофовиром или антагонистом H <sub>2</sub> -рецепторов
Эфавиренз	Приоритетный после 8–9 нед гестации у беременных: имеющих показания к лечению ВИЧ-инфекции; получающих или нуждающихся в назначении противотуберкулезных препаратов; при невозможности назначить ингибиторы протеазы ВИЧ; при наличии комбинированных форм антиретровирусных препаратов (АРВП) (с фиксированными комбинациями доз)

Окончание табл. 5.7

Препараты	Комментарии
<b>Альтернативные</b>	
<i>Комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы</i>	
Ламивудин + фосфазид	При умеренной анемии
Третий препарат в схеме	
Дарунавир + ритонавир	—
Саквинавир + ритонавир	Противопоказан у беременных с нарушением сердечной проводимости
Невирапин	С осторожностью у беременных с CD <sub>4</sub> более 250 клеток/мкл. Возможна реакция гиперчувствительности. Не рекомендуется в стартовой схеме АРВТ у беременных, но возможно применение в ранее назначенной успешной схеме
Рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин	Возможно применение в качестве ранее назначенной успешной схемы
Ралтегравир	При невозможности назначить ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. При начале АРВТ на сроке более 32 нед, если вирусная нагрузка 100 000 копий/мл у беременных с нормальными показателями трансаминаз, — четвертым препаратом в схеме. Возможно продолжение применения в ранее назначенной успешной схеме
<b>В особых случаях</b>	
Абакавир + зидовудин + ламивудин	У беременных с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл при совместном назначении с рифампицином
Ставудин	При тяжелой анемии и невозможности применения других НИОТ. Повышенная токсичность
<b>Не рекомендуется использовать у беременных</b>	
Ставудин + диданозин	Высокая токсичность
Диданозин	Повышенная токсичность
Индинавир + ритонавир	Почечнокаменная болезнь, гипербилирубинемия
<b>Недостаточно данных о применении у беременных</b>	
Фосампренавир/ритонавир, маравирок, тенофовира алафенамид	
<b>Недостаточно данных о применении у беременных + не рекомендуется в схеме стартовой терапии</b>	
Этравирин, типранавир, энфувиртид	

Фармакокинетика антиретровирусных препаратов (АРВП) может быть подвержена колебаниям в течение беременности. Получены данные о фармакокинетических особенностях большинства АРВП у беременных на разных сроках гестации.

В зависимости от полученных данных АРВП можно разделить на четыре группы:

- 1) концентрация не изменяется или меняется незначительно (коррекции дозы не требуется): абакавир, зидовудин, диданозин, ставудин, эмтрицитабин, ламивудин, невирапин;
- 2) концентрация снижается, но целевые концентрации достигнуты (коррекции дозы не требуется): тенофовир, эфавиренз, этравирин, атазанавир + ритонавир, дарунавир + ритонавир, фосампренавир + итонавир, саквинавир + ритонавир, нелфинавир, ралтегравир, рилпивирин;
- 3) концентрация снижается (требуется коррекция дозы): лопинавир + ритонавир;
- 4) данных о фармакокинетике недостаточно или отсутствуют: фосампренавир, типранавир, энфувиртид, маравирик.

В связи с этим рекомендуют проводить коррекцию дозы препарата:

- лопинавир + ритонавир — в III триместре беременности увеличивать суточную дозу до 1200 мг лопинавира и 300 мг ритонавира, разделенную на два приема.
- атазанавир до 400 мг/сут плюс ритонавир 100 мг 1 раз в сутки во II и III триместре беременности при совместном назначении с тенофовиром или антагонистом  $H_2$ -рецепторов.

#### Что делать не надо!

Не рекомендуется назначать: **эфавиренз** в I триместре беременности и женщинам, планирующим беременность; назначать **невирапин** беременным, особенно при уровне  $CD_4$ -лимфоцитов более 250 клеток/мкл; в период беременности в качестве начальной терапии **рилпивирин, фосампренавир, маравирик** в связи с отсутствием данных о применении в период беременности.

В настоящее время не получено данных о повышенной частоте врожденных аномалий у детей, матери которых начали получать АРВП в I, II или III триместре беременности. Статистически достоверные данные об отсутствии повышенного риска получены в отношении следующих препаратов: абакавир, атазанавир, дарунавир, диданозин, зидовудин, индинавир, ламивудин, лопинавир, невирапин, нелфинавир, ритонавир, ставудин, тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз.

Смена схемы терапии осуществляется по результатам оценки эффективности и безопасности АРВТ в соответствии с российскими рекомендациями с учетом особенностей выбора наиболее безопасных **для плода и беременной** препаратов.

## Противопротозойные препараты

Противопротозойные препараты используют для лечения заболеваний, вызываемых патогенными простейшими — особым типом микроскопических одноклеточных живых организмов с более сложной, чем у бактерий, клеточной организацией, способных паразитировать и размножаться в органах и тканях организма человека.

В акушерстве и гинекологии данные препараты используют для лечения урогенитального трихомониаза.

Клиническим протоколом «Урогенитальный трихомониаз» (2016) рекомендованы производные нитроимидазола: **метронидазол**, **тинидазол** и **орнидазол** (табл. 5.8).

**Таблица 5.8.** Противопротозойные препараты для лечения трихомониаза

Препарат	Государственный реестр ЛС		Категория безопасности для плода (FDA)
	разрешен		
	при беременности	при лактации	
Метронидазол	Во II–III триместре	Нет	B
Орнидазол	Во II–III триместре	Нет	Нет данных
Тинидазол	Во II–III триместре	Нет	C

Нитроимидазолы избирательно воздействуют на микроорганизмы, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в клетке микроорганизма, ингибируют тканевое дыхание. Препараты обладают высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и простейших, поэтому, помимо протозойных инфекций, показаны при анаэробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекциях различной локализации, в том числе интраабдоминальных; для периперационной профилактики при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах.

Нитроимидазолы хорошо всасываются при приеме внутрь. Легко проникают в ткани, абсцессы, плаценту, грудное молоко. **Противопоказаны** в I триместре беременности и в период лактации.

На основе нитроимидазолов созданы комбинированные противомикробные препараты (табл. 5.9).

**Таблица 5.9.** Комбинированные противомикробные препараты

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование и форма выпуска
Метронидазол + миконазол	Клион-Д 100* (таблетки вагинальные)
	Гинокапс* (капсулы вагинальные)
	Метромикон-Нео* (суппозитории вагинальные)
	Нео-пенотран*, Нео-пенотран форте* (суппозитории вагинальные)
Лидокаин + метронидазол + миконазол	Нео-пенотран форте Л* (суппозитории вагинальные)

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование и форма выпуска
Метронидазол + флуконазол	Вагисепт* (суппозитории вагинальные)
Интерферон- $\alpha$ -2b + метронидазол + флуконазол	Вагиферон* (суппозитории вагинальные)
Клотримазол + метронидазол	Кломегель* (гель вагинальный)
Орнидазол + ципрофлоксацин	Орцепол ВМ* (таблетки)
Орнидазол + офлоксацин	Комбифлокс* (таблетки)
Орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол	Эльжина* (таблетки вагинальные)
Тинидазол + тиоконазол	Гайномакс* (суппозитории вагинальные)
Тинидазол + ципрофлоксацин	Ципролет А* (таблетки), Цифран СТ* (таблетки)

## Нестероидные противовоспалительные средства

НПВС по химическому строению в основном относятся к производным слабых органических кислот. Дают сходные фармакологические эффекты.

К основным фармакологическим эффектам НПВС относят:

- противовоспалительный;
- обезболивающий (анальгетический);
- жаропонижающий (антипиретический).

Ключевой элемент механизма фармакологических эффектов НПВС — угнетение синтеза простагландинов, обусловленное ингибированием ЦОГ — фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов.

Другие механизмы противовоспалительного действия НПВС:

- анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию на ранних стадиях воспаления;
- повышение уровня внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза интерлейкинов-2;
- прерывание активации нейтрофилов на уровне G-белка.

По убыванию противовоспалительной активности НПВС можно расположить в следующей последовательности:

индометацин > флурбипрофен > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > метамизол натрия > ацетилсалициловая кислота.

По убыванию анальгетической активности НПВС можно расположить следующим образом:

лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен.

Большим анальгетическим, чем противовоспалительным эффектом обладают те НПВС, которые вследствие своей химической структуры (нейтральны) меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют ЦОГ в ЦНС, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Периферический анальгетический эффект НПВС связан с антиэкссудативным действием, которое приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях.

Классификация НПВС по выраженности противовоспалительной активности:

- с выраженной противовоспалительной активностью:
  - ✧ ацетилсалициловая кислота;
  - ✧ индометацин;
  - ✧ диклофенак;
  - ✧ пироксикам;
  - ✧ теноксикам;
  - ✧ лорноксикам;
  - ✧ мелоксикам;
  - ✧ ибупрофен;
  - ✧ напроксен;
  - ✧ кетопрофен;
- со слабой противовоспалительной активностью:
  - ✧ метамизол натрия;
  - ✧ парацетамол;
  - ✧ кеторолак.

У пациенток с высоким риском кровотечений или имеющих перфорации вследствие язв, индуцированных НПВС, следует рассмотреть вопрос о совместном назначении с НПВС ингибиторов протонного насоса или синтетического аналога простагландина — мизопростола. Антагонисты  $H_2$ -рецепторов предотвращают только язву двенадцатиперстной кишки, и поэтому их нельзя рекомендовать в профилактических целях. Альтернативой этому подходу служит назначение больным данной категории селективных ингибиторов ЦОГ-2.

**Применение во время беременности** (табл. 5.10). НПВС обладают тератогенным влиянием. Например, прием ацетилсалициловой кислоты в I триместре беременности может приводить к расщеплению верхнего нёба у плода. Прием НПВС в последние недели беременности способствует торможению родовой деятельности (токолитический эффект), связанному с ингибированием синтеза простагландина  $F_{2a}$ , что может также привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода.

**Таблица 5.10.** Применение нестероидных противовоспалительных средств во время беременности и лактации

Препарат	Государственный реестр ЛС		Критерии безопасности для плода (FDA)
	разрешен		
	при беременности	при лактации	
Ацетилсалициловая кислота	II триместр	Нет	Нет данных
Диклофенак	В I–II триместре	Нет	Нет данных
Ибупрофен	В I–II триместре	Нет	C — до 30 нед D — после 30 нед
Индометацин	Нет	Нет	Нет данных
Кетопрофен	В I–II триместре	Нет	C
Кеторолак	Нет	Нет	C — до 30 нед D — после 30 нед
Лорноксикам	Нет	Нет	Нет данных
Мелоксикам	Нет	Нет	C — до 30 нед D — после 30 нед

## 5.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Недостаточность научных и клинических знаний о хроническом воспалительном процессе в эндометрии и придатках матки не позволяет в целом дифференцировать воспалительные изменения от структурных асептических изменений. Тем не менее известно, что хроническое воспаление — аутоиммунный мононуклеарно-инфильтративный процесс, сопровождающийся инфильтрацией тканей лимфоцитами, накоплением и активным функционированием макрофагов в очаге воспаления. Хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза в подавляющем большинстве случаев возникают вследствие неправильного лечения острых процессов или при отсутствии лечения. При этом основные возбудители заболеваний (хламидии, гонококки, трихомонады) могут персистировать в организме. При благоприятных условиях (дисбиотических состояниях, снижении иммунитета, острых воспалительных заболеваниях иной локализации) возникают обострения, сходные по клинической картине с острыми процессами. Несостоятельность защитных систем организма проявляется в изменении клеточного и гуморального звена иммунитета, снижении неспецифической резистентности.



На сегодняшний день известно, что основной этиологический фактор хронического эндометрита — микроорганизмы, при этом чаще микробные ассоциации, поэтому в лечении необходимо использовать эмпирическую антибиотикотерапию. Основа базовой антибактериальной терапии — комбинация фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов, а также сочетание ингибиторзащищенных пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота) с макролидами.

## **Метронидазол (*Metronidazolium*)**

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное и противопротозойное средство.

Механизм действия

Нитрогруппа молекулы, являющаяся акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов (конкурирует с электронтранспортирующими белками — флавопротеинами и др.), что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Кроме того, у некоторых видов анаэробов обладает способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полно всасывается из ЖКТ. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секретируется в грудное молоко. Экскретируется почками 60–80% принятой дозы (20% — в неизмененном виде) и через кишечник (6–15%).

Показания в акушерстве и гинекологии

Инфекции органов малого таза, трихомониаз.

Режим дозирования

Внутрь. Трихомониаз — однократно в дозе 2 г или по 250 мг 2 раза в сутки 10 дней. Лечение анаэробных инфекций — по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней.

Интравагинально по одной таблетке в сутки 7–10 дней.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к другим производным нитроимидазола), лейкопения (в том числе в анамнезе), органические поражения ЦНС (в том числе эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), кормление грудью.

Побочные действия

ЖКТ: диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, запор, неприятный, металлический привкус и сухость во рту, глосит, стоматит, панкреатит.

*Нервная система и органы чувств:* головная боль, головокружение, нарушение координации движений, синкопальные состояния, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, галлюцинации; при длительной терапии в высоких дозах — периферическая невропатия, транзиторные эпилептиформные припадки.

*Мочеполовая система:* дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи.

*Аллергические реакции:* крапивница, кожная сыпь, гиперемия кожи, заложенность носа, лихорадка.

*Прочие:* артралгия, уплощение зубца T на ЭКГ; при длительной терапии в высоких дозах — лейкопения, кандидоз.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано в I триместре беременности, во II–III триместре — с осторожностью (метронидазол проходит через плаценту). Во избежание действия препарата на ребенка необходимо прекратить грудное вскармливание в течение курса лечения и после его прекращения еще 1–2 сут.

#### Лекарственные взаимодействия

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов. При одновременном приеме с препаратами лития может повышаться концентрация последнего в плазме и вероятность развития симптомов интоксикации. Фенитоин и фенобарбитал снижают действие метронидазола за счет активации микросомальной системы печени и ускорения метаболизма и выведения. Циметидин ингибирует метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений. Метронидазол несовместим с алкоголем.

#### Торговые наименования

Метрогил<sup>а</sup>, Клион<sup>а</sup>.

### **Метронидазол + миконазол** **(Metronidazolium + Miconazolium)**

#### Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство комбинированное.

#### Механизм действия

Комбинированный препарат с противопротозойным, противогрибковым и антибактериальным действием.

### Фармакокинетика

По сравнению с приемом внутрь биодоступность метронидазола при интравагинальном введении составляет 20%. Метронидазол метаболизируется в печени. Гидроксильные метаболиты активны. Около 20% дозы выводится в неизменном виде с мочой. При интравагинальном введении миконазол всасывается незначительно и в плазме не определяется.

### Показания в акушерстве и гинекологии

Вагинальный кандидоз, трихомонадный вагинит и вульвовагинит, бактериальный вагиноз, смешанная вагинальная инфекция.

### Режим дозирования

Интравагинально по одному суппозиторию 1 раз в сутки перед сном 7 дней.

### Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к другим производным нитроимидазола), беременность (I триместр), кормление грудью.

### Побочные действия

*ЖКТ:* диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, запор, неприятный, металлический привкус и сухость во рту.

*Нервная система и органы чувств:* головная боль, головокружение, нарушение координации движений, атаксия, психоэмоциональные нарушения, судороги.

*Кроветворение:* лейкопения.

*Местные реакции:* жжение, зуд, раздражение слизистой оболочки влагалища и усиление отечности.

### Применение при беременности и кормлении грудью

См. «Метронидазол».

### Лекарственные взаимодействия

См. «Метронидазол».

### Торговые наименования

Гинокапс<sup>▲</sup>, Клион-Д 100<sup>▲</sup>, Метромикон-Нео<sup>▲</sup>, Нео-Пенотран<sup>▲</sup>.

## **Метронидазол + флуконазол + интерферон альфа-2b (Metronidazolom + Fluconazolom + Interferonum alpha-2b)**

### Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство комбинированное.

### Механизм действия

Комбинированный препарат с противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, противопротозойным, противогрибковым и антибактериальным действием.

### Фармакокинетика

По сравнению с приемом внутрь биодоступность метронидазола при интравагинальном введении составляет 20%. Метронидазол метаболизируется в печени. Гидроксильные метаболиты активны. Около 20% дозы выводится в неизменном виде с мочой. Фармакокинетика интерферона и флуконазола при интравагинальном способе применения не изучалась.

### Показания в акушерстве и гинекологии

Бактериальный вагиноз; бактериальные (неспецифические) вагиниты; вагиниты, вызванные смешанной инфекцией (трихомонады, гарднереллы, дрожжеподобные грибы, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, микоплазма, уреаплазма), в составе комплексной терапии.

### Режим дозирования

Интравагинально. По одному суппозиторию 1 раз в сутки (перед сном), в течение 10 дней.

### Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к другим производным нитроимидазола), беременность, кормление грудью.

### Побочные действия

При местном применении препарата побочные эффекты не выявлены. В отдельных случаях возможны аллергические и местные реакции.

*Побочные действия, характерные для метронидазола:* лейкопения, атаксия, изменения психики (тревожность, лабильность настроения), судороги; редко — аллергические реакции, диарея, запор, головокружение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли и спазмы в животе, изменение вкуса, сухость во рту, металлический или неприятный привкус, повышенная утомляемость.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Не применять.

### Лекарственные взаимодействия

См. «Метронидазол».

### Торговые наименования

Вагиферон<sup>а</sup>.

### **Лечение бактериального вагиноза и бактериально-вирусных инфекций у женщин**

Вагиферон<sup>®</sup>, суппозитории вагинальные — оригинальный лекарственный препарат для лечения бактериально-вирусных инфекций женской половой сферы. Благодаря содержанию интерферона альфа-2b (иммуномодулирующего и противовирусного компонента), противомикробного средства метронидазола и противогрибкового компонента флуконазола препарат обеспечивает комплексное воздействие на весь спектр микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), являющихся причиной инфицирования влагалища. Входящая в состав борная кислота (антисептик) позволяет значительно расширить спектр фармакологического действия препарата, поддержать pH микрофлоры влагалища на физиологическом уровне со сдвигом в кислую сторону. Подобная универсальность препарата делает его незаменимым для лечения смешанных (бактериально-вирусных) инфекций и позволяет решить проблему лечения бактериального вагиноза за счет нормализации микрофлоры влагалища. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

*На правах рекламы*

### **Орнидазол (*Ornidazolom*)**

Фармакотерапевтическая группа

Противопротозойное средство.

Механизм действия

См. «Метронидазол».

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полно всасывается из ЖКТ. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секретируется в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выводится в основном в виде метаболитов: 65% — почками, 22% — через кишечник.

Показания в акушерстве и гинекологии

Трихомониаз. Для таблеток вагинальных — урогенитальный трихомониаз; неспецифический вагинит различной этиологии, подтвержденный клиническими и микробиологическими данными.

Режим дозирования

Внутрь. Трихомониаз — по 1 таблетке 2 раза в сутки 5 дней. Лечение анаэробных инфекций — по 500 мг каждые 12 ч.

Интравагинально. Трихомониаз — 1 таблетка (500 мг) в сутки 5 дней; неспецифический вагинит — 1 таблетка в сутки 6–7 дней.

#### Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания ЦНС, беременность (I триместр), кормление грудью.

#### Побочные действия

*ЖКТ*: нарушение функций ЖКТ (в том числе тошнота), извращение вкуса, изменение активности печеночных трансаминаз.

*Нервная система и органы чувств*: головокружение, головная боль, сонливость, нарушение сознания, тремор, ригидность, дискоординация движений, судороги, сенсорная или смешанная периферическая невропатия.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказан в I триместре беременности и в период лактации, во II–III триместре — только по абсолютным показаниям.

#### Лекарственные взаимодействия

Усиливает эффект антикоагулянтов кумаринового ряда, пролонгирует миорелаксирующее действие векурония бромида. В отличие от других имидазольных производных (метронидазол), совместим с алкоголем (не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу).

#### Торговые наименования

Тиберал<sup>а</sup>, Дазолик<sup>а</sup>.

### **Тинидазол (*Tinidazolom*)**

#### Фармакотерапевтическая группа

Противопротозойное средство.

#### Механизм действия

Благодаря высокой липофильности легко проникает внутрь трихомонад и анаэробных микроорганизмов, где восстанавливается нитроредуктазой и разрушает бактериальную ДНК.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полно всасывается из ЖКТ. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секретуруется в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выводится почками (примерно 20–25% — в неизмененном виде) и с фекалиями (примерно 12%).

#### Показания в акушерстве и гинекологии

Трихомониаз. Смешанные аэробно-анаэробные инфекции (в комбинации с антибиотиками).

**Режим дозирования**

Внутрь. Трихомоназ — в дозе 2 г однократно. Лечение анаэробных инфекций — по 2 г/сут в первый день, затем по 1 г/сут, курс — 5–6 дней.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность, заболевания ЦНС, угнетение костномозгового кроветворения, беременность (I триместр), кормление грудью.

**Побочные действия**

**ЖКТ:** нарушение функций ЖКТ (в том числе тошнота), извращение вкуса, изменение активности печеночных трансаминаз.

**Нервная система и органы чувств:** головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, нарушение координации движений (в том числе локомоторная атаксия), дизартрия, периферическая невропатия, иногда судороги.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Противопоказан в I триместре беременности и в период лактации, во II–III триместре — только по жизненным показаниям.

**Лекарственные взаимодействия**

Совместим с сульфаниламидами и антибиотиками (аминогликозиды, эритромицин, рифампицин, цефалоспорины). Не рекомендуется назначать с этионамидом. Фенобарбитал ускоряет инактивацию в печени. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (для уменьшения риска развития кровотечений рекомендуется уменьшать их дозу на 50%). Взаимодействует с этанолом с развитием дисульфирамоподобных реакций.

**Торговые наименования**

Фазижин<sup>®</sup>.

**Бутоконазол (*Butoconazolum*)****Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковое средство.

**Механизм действия**

Блокирует образование эргостерола из ланостерола в клеточной мембране гриба, увеличивает ее проницаемость, что приводит к лизису клетки.

**Фармакокинетика**

При интравагинальном применении плохо абсорбируется. Подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится с мочой и желчью.

Показания в акушерстве и гинекологии

Кандидоз влагалища, вызванный *Candida albicans*.

Режим дозирования

Интравагинально в дозе 20 мг однократно.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность и период лактации.

Побочные действия

Жжение, зуд, болезненность и отек стенки влагалища.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано.

Лекарственные взаимодействия

Не описаны.

Торговые наименования

Гинофорт<sup>а</sup>.

### **Итраконазол (*Itraconazolum*)**

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство.

Механизм действия

Ингибирует цитохром-Р450-зависимый синтез эргостерола — необходимого компонента клеточной мембраны грибов.

Фармакокинетика

Биодоступность итраконазола в капсулах максимальна при приеме капсул сразу после плотной еды. Биотрансформируется в печени. Выводится почками (менее 0,03% в неизменном виде, около 40% — в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями (3–18% в неизменном виде).

Показания в акушерстве и гинекологии

Вульвовагинальный кандидоз.

Режим дозирования

Внутрь по 200 мг 2 раза в сутки 1 день или по 200 мг 1 раз в сутки 3 дня.

Противопоказания

Гиперчувствительность.



### Побочные действия

**ЖКТ:** диспепсия, тошнота, боль в животе, анорексия, рвота, запор, повышение активности трансаминаз в печени, гепатит, в очень редких случаях — тяжелое токсическое поражение печени, в том числе случай острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

**Нервная система и органы чувств:** головная боль, головокружение, периферическая невропатия, утомляемость, сонливость.

**Сердечно-сосудистая система и кровь (кровообразование, гемостаз):** АГ. Сообщалось о случаях хронической сердечной недостаточности, связанных с приемом итраконазола.

**Мочеполовая система:** дисменорея, отечный синдром, альбуминурия, окрашивание мочи в темный цвет.

**Аллергические реакции:** кожный зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса–Джонсона.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано.

### Лекарственные взаимодействия

Несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом, ловастатином, пероральными формами мидазолама и триазолама. Усиливает и/или пролонгирует действие пероральных антикоагулянтов (в том числе варфарина), циклоспорина, дигоксина, метилпреднизолона, винкристина, блокаторов кальциевых каналов.

Торговые наименования

Итразол<sup>а</sup>, Румикоз<sup>а</sup>.

## Клотримазол (*Clotrimazolum*)

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство.

Механизм действия

Нарушает синтез эргостерола (основной структурный компонент клеточной мембраны грибов), изменяет проницаемость мембраны гриба, способствует выходу из клетки калия, внутриклеточных соединений фосфора и распаду клеточных нуклеиновых кислот. Ингибирует синтез триглицеридов и фосфолипидов. Снижает активность окислительных и пероксидазных ферментов, в результате чего внутриклеточная концентрация перекиси водорода повышается до токсического уровня, что способствует разрушению клеточных органелл и приводит к некрозу клетки. В зависимости от концентрации дает фунгицидный или фунгистатический эффект. Ингибирует трансформацию бластоспор *Candida albicans* в инвазивную мицелиальную форму.

### Фармакокинетика

Плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки. При интравагинальном введении абсорбируется 3–10% дозы.

### Показания в акушерстве и гинекологии

Кандидозный вульвит, вульвовагинит.

### Режим дозирования

Местно, только для интравагинального применения. В течение шести последовательных дней 1 раз в сутки (перед сном) вводить содержимое заполненного аппликатора (примерно 5 г) как можно глубже во влагалище в положении лежа на спине, со слегка согнутыми ногами.

### Противопоказания

Гиперчувствительность.

### Побочные действия

При местном применении для лечения урогенитальных инфекций: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащенное мочеиспускание, интеркуррентный цистит, ощущение жжения в половом члене у партнера, боль во время полового акта.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Не следует применять в I триместре беременности. При интравагинальном применении у женщин во II и III триместре беременности неблагоприятного действия на плод не выявлено, однако нежелательно использование вагинального аппликатора.

*С осторожностью* — в период грудного вскармливания (неизвестно, проникает ли клотримазол в грудное молоко).

### Лекарственные взаимодействия

Снижает активность (взаимно) полиеновых антибиотиков (амфотерицина В, нистатина, натамицина).

### Торговые наименования

Клотримазол\*.

## **Натамицин (*Natamycinum*)**

### Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство.

### Механизм действия

Связывается со стеролами клеточной мембраны гриба, нарушает ее проницаемость, что приводит к потере важнейших клеточных компонентов и лизису клетки.

**Фармакокинетика**

Не оказывает системного действия, так как практически не всасывается из ЖКТ (натамицин в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, действует только в кишечнике), через неповрежденную кожу и с поверхности слизистых оболочек. При использовании вагинальных свечей под действием температуры тела образуется пенная масса, что способствует равномерному распределению натамицина по слизистой оболочке.

**Показания в акушерстве и гинекологии**

Кандидозный вульвит, вульвовагинит.

**Режим дозирования**

Интравагинально по одному суппозиторию (100 мг) 1 раз в сутки на ночь в течение 5–6 дней. Наружно крем наносят на пораженные участки один или несколько раз в сутки.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность.

**Побочные действия**

Легкое раздражение и ощущение жжения в месте применения.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Возможно применение во время беременности и лактации.

**Лекарственные взаимодействия**

Не описаны.

**Торговые наименования**

Пимафуцин<sup>а</sup>.

**Флуконазол (*Fluconazol*)****Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковое средство

**Механизм действия**

Триазольное противогрибковое ЛС — мощный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов.

**Фармакокинетика**

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается. Препарат выводится в основном почками, примерно 80% введенной дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде.

**Показания в акушерстве и гинекологии**

Вагинальный кандидоз, острый и рецидивирующий.

### Режим дозирования

Внутрь однократно в дозе 150 мг.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к флуконазолу, азольным соединениям со сходной с флуконазолом структурой.

### Побочные действия

*Кровь и лимфатическая система:* лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

*Иммунная система:* анафилаксия (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивницу, кожный зуд).

*Обмен веществ и питание:* повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови, гипокалиемия.

*Нервная система:* головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.

*ЖКТ:* боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, гепатотоксичность (в некоторых случаях с летальным исходом), повышение концентрации билирубина в плазме крови, сывороточной активности АЛТ, АСТ, ЩФ, нарушение функции печени, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, желтуха, холестаза, гепатоцеллюлярное повреждение.

*Кожа и подкожные ткани:* кожная сыпь, алопеция, эксфолиативные поражения кожи, включая синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

*Сердечно-сосудистая система:* удлинение интервала Q–T на ЭКГ, желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (см. «Меры предосторожности»).

*Скелетно-мышечная и соединительная ткани:* миалгия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, повышенная потливость, вертиго.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Не рекомендуется.

### Лекарственные взаимодействия

Противопоказано одновременное назначение с цизапридом, терфенадином, астемизолом, пимозидом, хинидином, эритромицином.

### Торговые наименования

Дифлюкан®.

## Ацикловир (*Acyclovirum*)

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство.

Механизм действия

Является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов. После поступления в инфицированные клетки, содержащие вирусную тимидинкиназу, ацикловир фосфорилируется и превращается в ацикловира монофосфат, который под влиянием клеточной гуанилаткиназы преобразуется в дифосфат и затем под действием нескольких клеточных ферментов — в трифосфат. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой, включается в цепочку вирусной ДНК, вызывает обрыв цепи и блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток-хозяев.

Фармакокинетика

При приеме внутрь частично абсорбируется из ЖКТ, биодоступность — 20%. Основной путь элиминации — через почки путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Показания в акушерстве и гинекологии

Генитальный герпес.

Режим дозирования

При лечении инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных *Herpes simplex I* или *II*, взрослым — по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней с интервалом 4 ч в течение дня и с интервалом 8 ч на ночь (при необходимости курс может быть продлен).

Противопоказания

Гиперчувствительность к ацикловиру или валацикловиру.

Побочные действия

**ЖКТ:** при внутривенном введении — анорексия, тошнота и/или рвота; при приеме внутрь — тошнота и/или рвота, диарея, боль в животе.

**Нервная система:** при внутривенном введении — головокружение, признаки энцефалопатии (спутанность сознания, галлюцинации, судороги, тремор, кома), делирий, угнетенное состояние или психоз (неврологические нарушения обычно наблюдаются у пациентов с предрасполагающими состояниями); при приеме внутрь — недомогание, головная боль, головокружение, житация, сонливость.

**Сердечно-сосудистая система и кровь:** при внутривенном введении — анемия, нейтропения/нейтрофилия, тромбоцитопения/тромбоцитоз, лейкоцитоз, гематурия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, гемолиз, снижение АД.

**Мочеполовая система:** при внутривенном введении — транзиторное повышение уровня азота мочевины в крови и уровня креатинина

в сыворотке крови (связано с величиной  $C_{\max}$  в плазме и состоянием водного баланса пациента), острая почечная недостаточность (чаще при быстрой внутривенной инъекции).

*Прочие:* анафилактические, кожные аллергические реакции (зуд, сыпь, синдром Лайелла, крапивница, многоформная эритема и др.), нарушение зрения, лихорадка, лейкопения, лимфаденопатия, периферические отеки, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз и уровня билирубина; при внутривенном введении — реакции в месте внутривенного введения: флебит или локальное воспаление (боль, отечность или покраснение), некроз (при попадании препарата под кожу); при приеме внутрь — миалгия, парестезия, алопеция.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Во время лактации — с осторожностью, только в случае необходимости.

#### Лекарственные взаимодействия

Другие нефротоксичные ЛС повышают риск нефротоксического действия.

#### Торговые наименования

Зовиракс<sup>®</sup>.

### Валацикловир (*Valacyclovirum*)

#### Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство.

#### Механизм действия

Валацикловир — пролекарство, в организме быстро и почти полностью превращается в ацикловир, который после фосфорилирования приобретает специфическую активность.

#### Фармакокинетика

После приема внутрь валацикловир быстро абсорбируется из ЖКТ и в результате метаболизма при первом прохождении через кишечник и/или печень вследствие ферментативного гидролиза быстро и почти полностью (99%) превращается в ацикловир и L-валин. Валацикловир выводится с мочой (45,6%) и фекалиями (47,12%).

#### Показания в акушерстве и гинекологии

Генитальный герпес.

#### Режим дозирования

Рекомендуемая доза для терапии эпизода — 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ацикловиру или валацикловиру.

Побочные действия

См. «Ацикловир».

Применение при беременности и кормлении грудью

Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Во время лактации — с осторожностью, только в случае необходимости.

Лекарственные взаимодействия

Другие нефротоксичные ЛС повышают риск нефротоксического действия.

Торговые наименования

Валтрекс<sup>а</sup>.

### **Фамцикловир (*Famciclovir*)**

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство.

Механизм действия

Трансформируясь в организме в пенцикловир, подавляет размножение вирусов *Herpes simplex* (типы I и II), *Varicella zoster*, Эпштейна–Барр и цитомегаловируса: в клетках, инфицированных этими вирусами, вирусная тимидинкиназа последовательно фосфорилирует пенцикловир в моно- и трифосфат, который ингибирует синтез вирусной ДНК и, следовательно, репликацию вируса.

Фармакокинетика

Быстро и полно абсорбируется из ЖКТ. Экскретируется в основном с мочой.

Показания в акушерстве и гинекологии

Генитальный герпес.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для терапии эпизода — 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. При рецидивах — по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня или по 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

*Кровь и лимфатическая система:* редко — тромбоцитопения.

*Психика*: нечасто — спутанность сознания (преимущественно у пожилых пациентов), редко — галлюцинации.

*Нервная система*: очень часто — головная боль, часто — головокружение, нечасто — сонливость (преимущественно у пожилых пациентов).

*Сердечно-сосудистая система*: редко — учащенное сердцебиение.

*ЖКТ*: часто — тошнота, рвота, боль в животе, диарея; редко — холестатическая желтуха; изменения показателей функции печени.

*Кожа и подкожные ткани*: часто — сыпь, зуд; нечасто — ангионевротический отек (отеки лица, век, периорбитальной области, глотки), крапивница; частота неизвестна — тяжелые кожные реакции (в том числе многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), лейкоцитокластический васкулит (аллергический)).

Применение при беременности и кормлении грудью

Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск.

Лекарственные взаимодействия

Пробенецид и другие ЛС, влияющие на почечную секрецию, повышают концентрацию пенцикловира в плазме.

Торговые наименования

Фамвир<sup>®</sup>.

## **Ацетилсалициловая кислота (*Acidum acetylsalicylicum*)**

Фармакотерапевтическая группа

Антиагрегантное средство.

Механизм действия

Ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез простагландинов и тромбоксана. Уменьшает гиперемию, экссудацию, проницаемость капилляров, активность гиалуронидазы, ограничивает энергетическое обеспечение воспалительного процесса путем угнетения продукции аденозинтрифосфорной кислоты. Снижение содержания простагландинов в центре терморегуляции приводит к понижению температуры тела вследствие расширения сосудов кожи и увеличения потоотделения. Обезболивающий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности, а также периферическим противовоспалительным действием и способностью салицилатов снижать альгогенное действие брадикинина. Уменьшение содержания тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах приводит к необратимому подавлению агрегации, несколько расширяет сосуды.



## Фармакокинетика

После приема внутрь достаточно полно всасывается. При биотрансформации в печени образуются метаболиты, обнаруживаемые во многих тканях и моче. Экскреция салицилатов осуществляется преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в неизменной форме и в виде метаболитов.

## Показания в акушерстве и гинекологии

Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Болевой синдром слабой и средней интенсивности различного генеза.

## Режим дозирования

Внутрь. Взрослым разовая доза — 100 мг, рекомендуемая суточная доза — 300 мг (3 таблетки в сутки).

## Противопоказания

Гиперчувствительность, в том числе «аспириновая» триада, «аспириновая» астма; геморрагический диатез (гемофилия, болезнь Виллебранда, телеангиэктазия), расслаивающая аневризма аорты, сердечная недостаточность, острые и рецидивирующие эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная или печеночная недостаточность, исходная гипопротромбинемия, дефицит витамина К, тромбоцитопения, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность (I и III триместр), грудное вскармливание.

## Побочные действия

*Сердечно-сосудистая система и кровь (кровотворение, гемостаз):* тромбоцитопения, анемия, лейкопения.

*ЖКТ:* НПВС-гастропатия (диспепсия, боль в эпигастральной области, изжога, тошнота и рвота, тяжелые кровотечения в ЖКТ), снижение аппетита.

*Аллергические реакции:* реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, отек гортани и крапивница), формирование на основе гаптенного механизма «аспириновой» бронхиальной астмы и «аспириновой» триады (эозинофильный ринит, рецидивирующий полипоз носа, гиперпластический синусит).

*Прочие:* нарушение функций печени и/или почек.

## Применение при беременности и кормлении грудью

Применение больших доз салицилатов в I триместре беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода (расщепление нёба, пороки сердца). Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом оценки риска и пользы. Назначение салицилатов в III триместре беременности противопоказано.

Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко. Случайный прием салицилатов в период лактации

не сопровождается развитием побочных реакций у ребенка и не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при длительном применении или назначении в высоких дозах кормление грудью следует прекратить.

#### Лекарственные взаимодействия

Усиливает токсичность метотрексата, снижая его почечный клиренс, эффекты наркотических анальгетиков, гепарина, непрямым антикоагулянтов, тромболитиков и ингибиторов агрегации тромбоцитов. Парацетамол, кофеин повышают риск развития побочных явлений.

#### Торговые наименования

Аспирин\*.

### **Диклофенак (*Diclophenacum*)**

Фармакотерапевтическая группа

НПВП.

#### Механизм действия

Ингибирует ЦОГ, в результате чего блокируются реакции арахидонового каскада и нарушается синтез ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>2α</sub>, тромбоксана А<sub>2</sub>, простаглицлина, лейкотриенов и выброс лизосомальных ферментов; подавляет агрегацию тромбоцитов.

#### Фармакокинетика

После введения внутрь полностью резорбируется. Примерно 35% выводится в виде метаболитов с фекалиями, около 65% метаболизируется в печени и выводится через почки в виде неактивных производных.

#### Показания в акушерстве и гинекологии

Послеоперационные боли, дисменорея.

#### Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза — 100–150 мг/сут.

#### Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к другим НПВС), нарушение кроветворения неуточненной этиологии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, деструктивно-воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения, «аспириновая» бронхиальная астма, последний триместр беременности.

#### Побочные действия

ЖКТ: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, запор, диарея), НПВС-гастропатия (поражение

антрального отдела желудка в виде эритемы слизистой оболочки, кровоизлияний, эрозий и язв), острые медикаментозные эрозии и язвы других отделов ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения функции печени, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, лекарственный гепатит, панкреатит.

*Почки:* интерстициальный нефрит (редко — нефротический синдром, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность).

*Нервная система:* головная боль, пошатывание при ходьбе, головокружение, возбуждение, бессонница, раздражительность, утомляемость.

*Прочее:* отеки, асептический менингит, эозинофильная пневмония, местные аллергические реакции (экзантема, эрозии, эритема, экзема, изъязвление), многоформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла, эритродермия, бронхоспазм, системные анафилактические реакции (включая шок), выпадение волос, фотосенсибилизация, пурпура, нарушения кроветворения (анемия — гемолитическая и апластическая, лейкопения вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопения), сердечно-сосудистые нарушения (повышение АД), нарушения чувствительности и зрения, судороги.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

В I–II триместре, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Противопоказан в III триместре.

Кормление грудью на время приема препарата следует прекратить.

#### Лекарственные взаимодействия

Повышает концентрацию в крови лития, дигоксина, непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических препаратов (возможна как гипо-, так и гипергликемия), хинолоновых производных. Увеличивает токсичность метотрексата, циклоспорина, вероятность развития побочных эффектов глюкокортикоидов (желудочно-кишечные кровотечения), риск гиперкалиемии на фоне калийсберегающих диуретиков, уменьшает эффект диуретиков. Концентрация в плазме снижается при применении ацетилсалициловой кислоты.

#### Торговые наименования

Диклофенак\*.

### **Ибупрофен (*Ibuprophenum*)**

Фармакотерапевтическая группа

НПВП.

#### Механизм действия

Неселективно ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, уменьшает синтез простагландинов (ПГ). Противовоспалительный эффект связан с уменьшением проницаемости сосудов, улучшением микроциркуляции,

снижением высвобождения из клеток медиаторов воспаления (ПГ, кининов, ЛТ) и подавлением энергообеспечения воспалительного процесса. Анальгезирующее действие обусловлено снижением интенсивности воспаления, уменьшением выработки брадикинина и его альюгенности.

### Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Подвергается биотрансформации. Известны три основных метаболита, выводимых почками. В неизмененном виде с мочой экскретируется не более 1%.

### Показания в акушерстве и гинекологии

Послеоперационные боли, дисменорея. Лихорадочные состояния различного генеза. В качестве вспомогательного средства — инфекционно-воспалительные заболевания в малом тазу.

### Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза — 100–150 мг/сут.

### Противопоказания

См. «Диклофенак».

### Побочные действия

**ЖКТ:** тошнота, рвота, НПВС-гастропатия (снижение аппетита, боль и дискомфорт в эпигастральной области, боль в животе), раздражение, сухость слизистой оболочки или боль в ротовой полости, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит, панкреатит, запор/диарея, метеоризм, нарушение пищеварения, возможно, эрозивно-язвенное поражение и кровотечение из ЖКТ, нарушение функции печени.

**Нервная система и органы чувств:** головная боль, сонливость, тревожность, нервозность, раздражительность, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями), нарушение слуха, звон в ушах, обратимая токсическая амблиопия, неясное зрение или двоение, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век (аллергического генеза), скотома.

**Сердечно-сосудистая система и кровь (кровотворение, гемостаз):** сердечная недостаточность, тахикардия, повышение АД, эозинофилия, анемия, в том числе гемолитическая, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения.

**Дыхательная система:** одышка, бронхоспазм.

**Мочеполовая система:** отечный синдром, нарушение функций почек, острая почечная недостаточность, полиурия, цистит.

**Аллергические реакции:** кожная сыпь (эритематозная, уртикарная), кожный зуд, крапивница, аллергический ринит, аллергический нефрит, отек Квинке, анафилактические реакции, в том числе ана-

филактический шок, многоформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса–Джонсона), токсический эпидермальный некролиз.

*Прочие:* усиление потоотделения, лихорадка.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

В I–II триместре, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Противопоказан в III триместре.

Кормление грудью на время приема препарата следует прекратить.

**Лекарственные взаимодействия**

Следует избегать одновременного применения двух и более НПВС в связи с повышением риска развития побочных эффектов. При одновременном применении ибупрофен снижает противовоспалительное и антиагрегационное действие ацетилсалициловой кислоты. Ибупрофен усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Торговые наименования

Нурофен<sup>а</sup>.

## **Индометацин (*Indomethacinum*)**

Фармакотерапевтическая группа

НПВП.

Механизм действия

См. «Ибупрофен».

Фармакокинетика

При приеме внутрь биодоступность составляет 90–98%, при ректальном применении несколько меньше — 80–90%. Экскретируется преимущественно почками — 70% (30% — в неизменном виде). Проходит через ГЭБ, плаценту, проникает в грудное молоко.

Показания в акушерстве и гинекологии

Дисменорея. Токолиз (*вне инструкции*).

Режим дозирования

Ректально по одному суппозиторию (50 мг) 1–3 раза в сутки.

Противопоказания

См. «Диклофенак».

Побочные действия

*Нервная система и органы чувств:* головная боль, головокружение, вертиго, возбуждение, раздражительность, чрезмерная утомляемость, сонливость, депрессия, периферическая невропатия, нарушение вку-

са, снижение слуха, шум в ушах, диплопия, нечеткость зрительного восприятия, помутнение роговицы, конъюнктивит.

*Сердечно-сосудистая система и кровь (кровотворение, гемостаз):* развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности, тахикардия, отечный синдром, повышение АД, кровотечение (из ЖКТ, десневое, маточное, геморроидальное), анемия (в том числе аутоиммунная гемолитическая и апластическая), лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура.

*ЖКТ:* НПВС-гастропатия, тошнота, рвота, боль в животе, изжога, снижение аппетита, диарея, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия); при длительном применении в высоких дозах — эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.

*Мочеполовая система:* нарушение функций почек, протеинурия, гематурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, некроз сосочков.

*Аллергические реакции:* кожный зуд, сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, узловатая эритема, анафилактический шок, бронхоспазм, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Прочие:* гипергликемия, глюкозурия, гиперкалиемия, фотосенсибилизация; асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями), усиление потоотделения; местные реакции при ректальном применении: жжение, зуд кожи, тяжесть в аноректальной области, обострение геморроя.

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Категория действия на плод по FDA — С. Следует избегать применения при беременности (особенно на поздних сроках).

Кормление грудью на время приема препарата следует прекратить.

#### Лекарственные взаимодействия

Снижает диуретический эффект калийсберегающих, тиазидных и петлевых диуретиков. Повышает (взаимно) риск развития побочных эффектов (в первую очередь, поражений ЖКТ) других НПВС. Повышает концентрацию в плазме дигоксина, метотрексата и препаратов  $Li^+$ , что может привести к усилению их токсичности. Совместное использование с парацетамолом повышает риск проявления нефротоксичности.

Торговые наименования

Нурофен\*.

### **Кетопрофен (*Ketoprophenum*)**

Фармакотерапевтическая группа

НПВП.

**Механизм действия**

См. «Ибупрофен».

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь всасывается быстро и достаточно полно, биодоступность — около 90%. Метаболизируется в печени путем глюкуронидации. Выводится преимущественно почками.

**Показания в акушерстве и гинекологии**

Послеоперационный синдром. Дисменорея.

**Режим дозирования**

Максимальная суточная доза — 200 мг/сут.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность (в том числе к другим НПВС). Для системного применения: «аспириновая» астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение), язвенный колит (обострение), болезнь Крона, дивертикулит, пептическая язва, нарушения свертывающей системы крови (в том числе гемофилия), почечная и печеночная недостаточность, беременность (III триместр).

**Побочные действия**

**ЖКТ:** боли в животе, диарея, дуоденит, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, гастрит, гематомезис, эзофагит, стоматит, мелена; повышение уровня билирубина, активности печеночных ферментов, гепатит, печеночная недостаточность, увеличение размеров печени.

**Нервная система:** головокружение, гиперкинезия, тремор, вертиго, перепады настроения, тревожность, галлюцинации, раздражительность, общее недомогание.

**Органы чувств:** конъюнктивит, нарушение зрения.

**Кожа:** крапивница, ангионевротический отек, эритематозная экзантема, зуд, макулопапулезная экзантема, усиление потоотделения, многоформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса–Джонсона).

**Мочеполовая система:** болезненное мочеиспускание, цистит, отеки, гематурия, нарушение менструального цикла.

**Кровь:** лейкоцитопения, лейкоцитоз, лимфангит, уменьшение ПВ, пурпура, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, увеличение размеров селезенки, васкулит.

**Дыхательная система:** бронхоспазм, диспноэ, ощущение спазма гортани, ларингоспазм, отек гортани, ринит.

**Сердечно-сосудистая система:** гипертензия, гипотензия, тахикардия, боль в грудной клетке, синкопальное состояние, периферические отеки, бледность.

**Аллергические реакции:** анафилактикоидные реакции, отек слизистой оболочки полости рта, отек глотки, периорбитальный отек.

### Применение при беременности и кормлении грудью

Категория действия на плод по FDA — С. Применение при беременности в I и II триместре возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода, в III триместре (особенно после 36 нед) — противопоказано.

Кормление грудью на время приема препарата следует прекратить.

### Лекарственные взаимодействия

Снижает эффективность урикозурических ЛС, гипотензивных ЛС и диуретиков, усиливает действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, этанола, побочные эффекты глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов.

### Торговые наименования

Кетонал\*.

## Кеторолак (*Ketorolacum*)

### Фармакотерапевтическая группа

НПВП.

### Механизм действия

См. «Ибупрофен».

### Фармакокинетика

При приеме внутрь кеторолак хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 80–100%. Более 50% принятой дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Выводится почками — 91%, через кишечник — 6%.

### Показания в акушерстве и гинекологии

Боли в послеродовом и послеоперационном периоде.

### Режим дозирования

Внутримышечно. При парентеральном применении пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, внутримышечно за одно введение вводят не более 60 мг, обычно по 30 мг каждые 6 ч. Взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью за одно введение вводят не более 30 мг, обычно по 15 мг (не более 20 доз за 5 сут). Максимальные суточные дозы для пациентов от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, — 90 мг/сут; взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью, а также пожилым пациентам (старше 65 лет) — 60 мг. Длительность лечения не должна превышать 5 сут.

Внутрь — по 10 мг до 4 раз в сутки.



## Противопоказания

Гиперчувствительность к кеторолаку; анамнестические данные о приступе бронхообструкции, ринита, крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или иного НПВС (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС); гиповолемия (независимо от вызвавшей ее причины); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения, пептические язвы, кровотечения или высокий риск их развития; гипокоагуляция (в том числе гемофилия), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени; тяжелая почечная недостаточность (креатинин в сыворотке более 700 мкмоль/л), прогрессирующее заболевание почек; подтвержденная гипокалиемия; декомпенсированная сердечная недостаточность, состояние после аортокоронарного шунтирования; **обезболивание перед и во время хирургических операций** из-за высокого риска кровотечений; одновременный прием с пробенецидом, пентоксифиллином, солями лития; одновременное применение с антикоагулянтами, включая варфарин и гепарин; внутричерепное кровоизлияние или подозрение на него; подтвержденная гиперкалиемия; беременность, период родов и грудного вскармливания.

## Побочные действия

*Нервная система:* очень часто — головная боль; часто — головокружение, сонливость, повышенное потоотделение; нечасто — тремор, необычные сновидения, галлюцинации, эйфория, экстрапирамидные симптомы, вертиго, парестезия, депрессия, бессонница, нервозность, патологическое мышление, потеря концентрации внимания, гиперкинез, помрачение сознания (ступор), асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), психоз, обморочные состояния.

*Кожа:* часто — зуд, сыпь (включая макулопапулезную); нечасто — крапивница, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса–Джонсона), эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, гиперемия, уплотнение или шелушение кожи, увеличение и/или болезненность небных миндалин).

*Мочевыделительная система:* нечасто — гематурия, протеинурия, задержка мочеиспускания, олигурия, полиурия, учащенное мочеиспускание, острая почечная недостаточность, боль в пояснице с гематурией или без гематурии и/или азотемии, интерстициальный нефрит, гипонатриемия, гиперкалиемия, гемолитико-уремический синдром (гемолитическая анемия, почечная недостаточность, тромбоцитопения, пурпура).

*ЖКТ:* очень часто — гастралгия, диспепсия, тошнота; часто — диарея, запор, метеоризм, ощущение переполнения желудка, рвота, стоматит; нечасто — повышение или снижение аппетита, анорексия,

эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в том числе с перфорацией и/или кровотечением — боль в животе, спазм или жжение в эпигастральной области, кровь в кале или мелена, рвота с кровью или по типу кофейной гущи, тошнота, изжога), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит, полидипсия, сухость во рту; частота неизвестна — обострение язвенного колита или болезни Крона.

*Кровь:* часто — пурпура, нечасто — анемия, эозинофилия.

*Дыхательная система:* нечасто — бронхоспазм или одышка, отек легких, ринит, отек гортани (затруднение дыхания).

*Органы чувств:* нечасто — нарушение вкуса, зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия), снижение слуха, звон в ушах.

*Сердечно-сосудистая система:* часто — повышение АД; нечасто — ощущение сердцебиения, бледность кожного покрова, обморок, гиперемия; частота неизвестна — снижение АД, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт.

*Гемостаз:* нечасто — кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение.

*Прочие:* часто — отеки; нечасто — увеличение массы тела, лихорадка, инфекции, астения, повышенное потоотделение, отек языка; частота неизвестна — повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение кеторолака с другими НПВС, глюкокортикоидами, этанолом, кортикотропином, кальцийсодержащими ЛС увеличивает риск изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и развития желудочно-кишечных кровотечений. Одновременное применение с парацетамолом повышает нефротоксичность кеторолака, с метотрексатом повышает гепато- и нефротоксичность. Не использовать одновременно с парацетамолом более 2 дней.

Торговые наименования

Кеторол<sup>а</sup>, Кетанов<sup>а</sup>.

## **Лорноксикам (Lornoxicam)**

Фармакотерапевтическая группа

НПВП.

Механизм действия

См. «Ибупрофен».

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность приближается к 100%. В печени гидроксيليруется

и превращается в фармакологически неактивный метаболит. Около 30% дозы выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов, остальная часть — с желчью.

#### Показания в акушерстве и гинекологии

Болевой синдром различного происхождения.

#### Режим дозирования

Внутри по 8–16 мг/сут.

#### Противопоказания

Гиперчувствительность, острое кровотечение из ЖКТ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе в анамнезе, «простагландиновая» бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, лейкопения, тромбоцитопения, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность, тяжелая АГ, беременность, кормление грудью.

#### Побочные действия

Тошнота, рвота, боль в животе, изжога, метеоризм, диарея, сухость во рту, снижение аппетита, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника, кровотечение из ЖКТ, носовое кровотечение, нарушение функции печени, дизурия, снижение клубочковой фильтрации, острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз, головная боль, головокружение, сонливость, депрессия (или возбуждение), АГ, тахикардия, задержка натрия и воды, периферические отеки, дрожь, повышенная потливость, лейкопения, тромбоцитопения, асептический менингит, кожные высыпания, реакции в месте введения (гиперемия, болезненность).

#### Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано.

#### Лекарственные взаимодействия

Побочные эффекты со стороны ЖКТ снижаются мизопроустолом. Другие НПВС увеличивают риск побочных явлений, непрямые антикоагулянты — риск кровотечений. Повышает гипогликемическую активность производных сульфонилмочевины. Ослабляет диуретический эффект и повышает нефротоксичность диуретиков, снижает — гипотензивных препаратов. Редуцирует почечный клиренс дигоксина. Повышает плазменную концентрацию препаратов лития. На фоне циметидина возрастает уровень лорноксикама в крови.

#### Торговые наименования

Ксефокам\*.