Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 1

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Редакционный совет серии
Ю.Б. Белоусов, председатель
А.А. Баранов
Г.М. Барер
Ю.Н. Беленков
Б.С. Брискин
А.А. Бунятян
А.Л. Верткин
Н.Н. Володин
А.И. Вялков
Б.Р. Гельфанд
Е.И. Гусев
И.И. Дедов
И.Н. Денисов
Е.А. Егоров
В.Т. Ивашкин
Н.И. Ильина
Ю.А. Крестинский
А.А. Кубанова
В.И. Кулаков
Т.В. Латышева
М.В. Леонова
М.Р. Личиницер
Н.А. Лопаткин
Л.В. Лусс
В.А. Мефодовский
С.Н. Мосолов
Н.А. Мухин
Е.Л. Насонов
В.А. Насонова
В.И. Покровский
В.С. Савельев
Г.А. Самсыгина
В.Н. Серов
Г.И. Сторожаков
Р.М. Хаитов
Е.И. Чазов
А.Г. Чучалин
Ю.Л. Шевченко
В.П. Яковлев
С.В. Яковлев

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 2

RATIONALE FOR DRUG THERAPY

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS

Vol. VIII

RATIONALE FOR DRUG THERAPY OF SKIN DISORDERS AND SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

Editor: A.A. Kubanova, V.I. Kisina

Moscow
Litterra Publishers
2005

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 3

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том VIII

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией
А.А. Кубановой, В.И. Кисиной

Litterra
Москва
Издательство «Литтерра»
2005

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 4

УДК 616.97-085.27
ББК 55.8
Р27

Серия основана в 2002 году

Авторы
А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов, В.А. Волнухин, А.Г. Гаджигороева, М.А. Гомберг, Л.А. Горячкина, А.М. Дашевская, М.Б. Жилова, О.В. Забненкова, И.В. Заварина, Е.К. Захарова, Л.Ф. Знаменская, И.С. Им, И.А. Кабанова, И.Г. Козлов, Д.Б. Корман, О.К. Лосева, С.В. Лукьянов, В.Н. Мордовцев, О.В. Надгериева, Е.В. Передкова, Г.В. Раменская, В.А. Самсонов, С.А. Скатков, Т.В Соколова, Ж.В. Степанова, Г.И. Суколин, Н.И. Харитонова, И.А. Чистякова, М.Н. Шеклакова, Е.В. Ших

Рецензенты
Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор **Ю.К. Скрипкин**
Профессор кафедры кожных и венерических болезней Уральской государственной медицинской академии, д.м.н. **Л.К. Глазкова**

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

Р27 **Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем**: Рук. для практикующих врачей/А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005; 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; т. 8.)

ISBN 5-98216-014-8
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

В руководстве приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем, с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая рациональный индивидуализированный выбор лекарственного средства и схемы лечения.

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

ISBN 5-98216-014-8
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

УДК 616.97-085.27
ББК 55.8

© ЗАО «Издательство «Литтерра», 2005

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 5

Оглавление

Обращение к читателям 12
Авторский коллектив 13
Издательская группа 17
Как пользоваться руководством 19
Список условных обозначений 23
Список сокращений 24

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ 29

Глава 1. Антигистаминные средства 30
Антигистаминные средства I поколения 33
Антигистаминные средства II поколения 38
Глава 2. Стабилизаторы мембран тучных клеток и другие гипосенсибилизирующие средства 42
Стабилизаторы мембран тучных клеток 43
Соли кальция 46
Глава 3. Глюкокортикоиды 48
Глава 4. Нестероидные противовоспалительные средства 53
Глава 5. Медленно действующие противовоспалительные средства 61
Производные 4-аминохинолина 62
Соли золота 66
Производные 5-аминосалициловой кислоты 69
Препараты других групп 72
Глава 6. Цитостатики 75
Глава 7. Иммунодепрессанты и иммуностимуляторы (иммунофармакотерапия в дерматологии) 86
Иммунодепрессанты 93
Глюкокортикоиды 95
Цитостатики 97
Фотосенсибилизаторы и иммуносупрессивная фотохимиотерапия 101
Циклоспорин А и иммуносупрессорные макролидные антибиотики 104
Внутривенные иммуноглобулины 107
Поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела 110
Иммуностимуляторы 113
Интерфероны 119
Индукторы интерферонов 123
Другие цитокиновые иммуностимуляторы 126
Глава 8. Противовирусные химиотерапевтические средства 129
Глава 9. Противогрибковые средства 145
Противогрибковые антибиотики 149
Азолы 158
Аллиламины 169
Пиримидины 173
Препараты йода 176
Морфолины 178
Другие противогрибковые средства 180

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 6

Глава 10. Антибиотики и сульфаниламиды для наружного применения ... 183
Глава 11. Антисептики ... 189
Анилиновые красители ... 190
Окислители ... 191
Кислоты ... 193
Галогеносодержащие соединения ... 195
Препараты, содержащие фенолы ... 197
Препараты, содержащие деготь ... 198
Сера ... 201
Препараты, содержащие нафталанскую нефть ... 202
Препараты цинка ... 204
Препараты висмута ... 206
Соединения тяжелых металлов ... 208
Четвертично-аммониевые соединения с поверхностной активностью ... 210
Глава 12. Противопаразитарные средства ... 212
Глава 13. Витамины ... 215
Глава 14. Ретиноиды ... 225
Глава 15. Фотозащитные средства ... 236

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ... 239
Глава 16. Гнездная алопеция ... 240
Глава 17. Атопический дерматит ... 248
Глава 18. Болезнь Дарье ... 266
Глава 19. Витилиго ... 271
Глава 20. Герпетиформный дерматит Дюринга ... 277
Глава 21. Дискоидная красная волчанка ... 282
Глава 22. Пузырчатка истинная (акантолитическая) ... 289
Глава 23. Крапивница ... 296
Глава 24. Красный плоский лишай ... 301
Глава 25. Кератодермии наследственные ... 308
Глава 26. Микозы ... 312
Кератомикозы
Разноцветный лишай ... 315
Дерматомикозы
Эпидермофития паховая ... 318
Микоз стоп (кистей) ... 320
Микроспория ... 336
Трихофития ... 339
Фавус ... 343
Глава 27. Ограниченная склеродермия ... 347
Глава 28. Педикулез ... 353
Глава 29. Пиодермии ... 358
Глава 30. Псориаз ... 365
Глава 31. Псориатический артрит ... 378
Глава 32. Акнеформные дерматозы ... 384

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 7

Глава 33. Розацеа 387
Глава 34. Угревая болезнь 391
Глава 35. Чесотка 397
Глава 36. Экзема 404
Глава 37. Эритродермия ихтиозиформная врожденная 411
Глава 38. Злокачественные лимфомы кожи 415
Глава 39. Опухоли кожи 422
Собственно опухоли кожи
Эпидермальный невус 424
Папиллома 426
Себорейный кератоз 428
Кератоакантома 430
Актинический (старческий) кератоз 433
Кожный рог 435
Болезнь Боуэна 436
Эритроплазия Кейра 438
Лейкоплакия 440
Экстрамаммарная болезнь Педжета 442
Базально-клеточный рак 444
Опухоли придатков кожи
Волосяная киста 448
Трихофолликулома 450
Трихоэпителиома 452
Трихолеммома 454
Пиломатрикома 456
Инвертирующий фолликулярный кератоз 458
Эккринная порома 460
Эккринная спираденома 462
Эккринная акроспирома 464
Сирингома 466
Хондроидная сирингома 468
Папиллярная сирингоаденома 470
Гидраденома 472
Цилиндрома 474
Соединительно-тканные опухоли
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома 476
Дерматофибросаркома выбухающая 478
Опухоли из жировой ткани
Липома 480
Опухоли из мышечной ткани
Лейомиома 482
Сосудистые опухоли
Врожденная гемангиома 484
Ангиокератома 486
Пиококковая гранулема 488
Гемангиоперицитома 489
Гломус-ангиома 491
Лимфангиома 493
Опухоли из нервной ткани
Неврилеммома 495
Нейрофиброма 497
Глава 40. Саркома Капоши 499

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 8

Глава 41. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем 507
Сифилис 510
Гонококковая инфекция 531
Урогенитальный хламидиоз 542
Паховая гранулема 565
Шанкроид 568
Хламидийная (венерическая) лимфогранулема 572
Урогенитальный трихомониаз 576
Аногенитальные (венерические) бородавки 579
Аногенитальная герпетическая инфекция 586
Бактериальный вагиноз 597
Кандидоз гениталий 606

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Профилактика и лечение инфекций при ожогах, пролежнях и трофических язвах с помощью современных перевязочных средств 610

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 619
Азатиоприн 621
Азелаиновая кислота 622
Акривастин 623
Акридерм 624
Акридерм ГК 625
Акридерм СК 626
Аморолфин 627
А-Пар 628
Аргосульфан 629
Базирон АС 631
Банеоцин 631
Батрафен 632
Бензилбензоат 633
Бензоила пероксид 634
Бетаметазон 634
Бифоназол 638
Видестим 640
Вильпрафен 640
Витамин Е 641
Гидрокортизон 643
Гидроксихлорохин 648
Гризеофульвин 649
Дексаметазон 652
Диметилсульфоксид 656
Дифферин 657
Заноцин 659
Заноцин ОД 659
Зитролид 660

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 9

Изоконазол 662
Изотретиноин 662
Интерферон альфа-2а 665
Интерферон альфа-2б 673
Итраконазол 675
Кандид 677
Кандид-В6 677
Кетоконазол 678
Кирин 679
Клабакс 679
Кларотадин 680
Клафоран 680
Клемастин 681
Клеримед 683
Клиндацин 683
Клобетазол 684
Клотримазол 685
Кондилин 686
Куриозин 687
Ламизил 689
Латикорт 690
Локоид 691
Лоратадин 691
Мазипредон 694
Медазепам 698
Медаксон 700
Медоклав 701
Медомицин 701
Медофлоран 702
Медофлюкон 703
Медоциприн 703
Мелоксикам 704
Меркаптопурин 706
Метилпреднизолон 709
Метотрексат 713
Метронидазол 717
Мирамистин 720
Мупироцин 721
Натрия тиосульфат 723
Нафтифин 722
Орунит 724
Офрамакс 725
Пара плюс 726
Пеницилламин 726
Перметрин 729
Пимафукорт 729
Пимафуцин 730
Пиолизин 731

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 10

Пиритион цинк активированный 732
Преднизолон 732
Радевит 737
Редецил 737
Ретасол 737
Ретиноевая мазь 738
Ретинол 738
Ретинола пальмитат 740
Ровамицин 741
Роксид 741
Рулид 742
Румикоз 743
Салициловая кислота 745
Сильведерм 746
Скин-кап 747
Спрегаль 747
Спрей-пакс 748
Сульфасалазин 749
Сумамед 750
Таваник 753
Таривид 755
Тербизил 756
Тербинафин 756
Триамцинолон 758
Тридерм 766
Фамвир 768
Фексофенадин 769
Флуконазол 770
Флуоцинолона ацетонид 771
Фромилид 772
Хемомицин 774
Хифенадин 775
Хлорохин 776
Холисал 777
Цетиризин 779
Цефабол 780
Цефтриабол 781
Циклоспорин 781
Циклофосфамид 787
Ципрогептадин 789
Цифран ОД 790
Экзодерил 792
Экстенциллин 792
Элидел 793
Элоком 794
Элоком С 795
Эпиген интим 796
Эриус 797

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 11

ПРИЛОЖЕНИЯ 799
Приложение 1. Детские дозы ЛС 800
Приложение 2. Применение ЛС при беременности 805
Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью 810
Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек 814
Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени 817
Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста 820
Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи 825

УКАЗАТЕЛИ 829
Указатель лекарственных средств 830
Указатель таблиц 880
Указатель рисунков 881
Указатель реферативных обзоров 881

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 12

Уважаемые читатели!

При подготовке к печати томов серии «Рациональная фармакотерапия» авторы и редакторы тщательно проверяют рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, международные и торговые наименования, а также дозировки лекарственных средств для обеспечения полного соответствия информации о них стандартам, действующим на момент публикации каждого тома.

Однако, для того чтобы учесть возможные изменения в рекомендуемых дозировках или противопоказаниях, методах диагностики или схемах лечения, которые могли произойти после публикации тома, Издательство призывает читателей тщательно изучать информацию, предоставляемую органами управления здравоохранением и другими уполномоченными организациями.

Издательство не сертифицирует методики диагностики и лечения, а также лекарственные средства, не проводит независимого анализа публикуемой информации, не рекомендует и не отстаивает ни одно из лекарственных средств, упоминаемых в изданиях серии «Рациональная фармакотерапия», и не может взять на себя ответственность за их неправильное применение и связанные с этим негативные последствия.

Издание серии «Рациональная фармакотерапия» осуществляется при поддержке ведущих фармацевтических компаний, являющейся абсолютно открытой и подразумевающей публикацию в томах серии практических, научных или рекламных материалов компаний-спонсоров. Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации, публикуются в виде примеров и дополнений к авторскому тексту.

Содержание информационных материалов, представленных фармацевтическими компаниями-спонсорами, не относится к авторскому тексту. В связи с этим редакторы данного тома за содержание таких материалов ответственности не несут, и высказываемые в них мнения могут не совпадать с точкой зрения редакторов.

Издательство будет благодарно читателям за любые отзывы и комментарии, а также сообщения о замеченных ошибках и опечатках. Все выявленные неточности будут опубликованы на сайте Издательства **www.litterra.ru** в разделе «Опечатки» и исправлены в следующем издании серии «Рациональная фармакотерапия».

Издательство «Литтерра»

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 13

Авторский коллектив

Кубанова
Анна Алексеевна
д.м.н., профессор, академик РАМН

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, директор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского общества дерматовенерологов
▪ *Научное редактирование руководства*

Кисина
Вера Ивановна
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заместитель директора по науке, заведующая отделением урогенитальных инфекций
▪ *Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем:*
— *Гонококковая инфекция*
— *Урогенитальный хламидиоз*
— *Урогенитальный трихомониаз*
— *Хламидийная (венерическая) лимфогранулема*
— *Шанкроид*
— *Паховая гранулема*
— *Аногенитальные (венерические) бородавки*
— *Бактериальный вагиноз*
— *Кандидоз гениталий*

Блатун
Леонид Александрович
к.м.н.

Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций, старший научный сотрудник
▪ *Профилактика и лечение инфекций при ожогах, пролежнях и трофических язвах с помощью современных перевязочных средств*

Вавилов
Александр Михайлович
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующий отделением
▪ *Опухоли кожи*

Волнухин
Владимир Анатольевич
д.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующий отделением физиотерапии
▪ *Ограниченная склеродермия*

Гаджигороева
Аида Гусейхановна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, руководитель центра «Здоровые волосы»
▪ *Гнездная алопеция*

Гомберг
Михаил Александрович
д.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, руководитель группы урогенитальных вирусных инфекций
▪ *Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем:*
— *Аногенитальная герпетическая инфекция*

Горячкина
Людмила Александровна
д.м.н., профессор

Российская медицинская академия последипломного образования, заведующая кафедрой клинической аллергологии
▪ *Антигистаминные препараты* — с **Е.В. Передковой**

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 14

Дашевская
Ася Михайловна

Частная практика (г. Москва), врач-психиатр
- *Схемы поэтапного ведения пациентов*

Жилова
Марьянна Борисовна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, старший научный сотрудник
- *Псориаз*
- *Псориатический артрит*

Забненкова
Ольга Владимировна

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, научный сотрудник
- *Угревая болезнь*

Заварина
Ирина Владиславовна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, научный сотрудник
- *Болезнь Дарье*

Захарова
Екатерина Константиновна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт
- *Эритродермия ихтиозиформная врожденная* — с **В.Н. Мордовцевым**
- *Кератодермии наследственные* — с **В.Н. Мордовцевым**

Знаменская
Людмила Федоровна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, старший научный сотрудник
- *Герпетиформный дерматит Дюринга*
- *Пузырчатка истинная (акантолитическая)*

Им
Инна Степановна

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, НКДО, младший научный сотрудник
- *Розацеа*
- *Акнеформные дерматозы*

Кабанова
Ирина Александровна
к.б.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующая лабораторией клинической фармакологии
- *Глюкокортикоиды*
- *Нестероидные противовоспалительные средства*
- *Антибиотики и сульфаниламиды для наружного применения*
- *Антисептики*
- *Противопаразитарные средства*
- *Фотозащитные средства*

Козлов
Иван Генрихович
д.м.н., профессор

Российский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фармакологии; ЦНИЛ, отделение иммунологии
- *Иммунодепрессанты и иммуностимуляторы*

Корман
Давид Борисович
д.м.н., профессор

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, заведующий лабораторией экологии
- *Цитостатики*

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 15

Лосева
Ольга Казимировна
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующий отделением сифилидологии
- *Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем:*
  —Сифилис

Лукьянов
Сергей Викторович
д.м.н.

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, руководитель научно-аналитического отдела
- *Стабилизаторы мембран тучных клеток и другие гипосенсибилизирующие средства*
- *Медленно действующие противовоспалительные средства*
- *Противовирусные химиотерапевтические средства*
- *Противогрибковые средства*

Мордовцев
Владимир Николаевич
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, главный научный сотрудник
- *Эритродермия ихтиозиформная врожденная* — с **Е.К. Захаровой**
- *Кератодермии наследственные* — с **Е.К. Захаровой**

Надгериева
Ольга Вячеславовна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующая отделением клинической дерматологии
- *Атопический дерматит*
- *Крапивница*

Передкова
Елена Владимировна
к.м.н.

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра клинической аллергологии, ассистент
- *Антигистаминные препараты* — с **Л.А. Горячкиной**

Раменская
Галина Владиславовна
д.ф.н.

Институт клинической фармакологии федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, руководитель отдела клинико-фармакологической экспертизы лекарственных средств
- *Витамины* — с **Е.В. Ших**

Самсонов
Владимир Алексеевич
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующий отделением дерматологии
- *Саркома Капоши*

Скатков
Сергей Александрович
к.ф.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра фармацевтической технологии, доцент
- *Приложение 1. Детские дозы ЛС*
- *Приложение 2. Применение ЛС при беременности*
- *Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью*

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 16

- *Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек*
- *Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени*
- *Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста*
- *Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи*

Соколова
Татьяна Вениаминовна
д.м.н., профессор

Институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры дерматовенерологии
- *Чесотка* — с **И.А. Чистяковой**

Степанова
Жанна Васильевна
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, заведующая отделением микологии
- *Микозы*

Суколин
Геннадий Иванович
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, отделение клинической дерматологии, главный научный сотрудник
- *Красный плоский лишай*
- *Пиодермии*

Харитонова
Наталья Ивановна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, старший научный сотрудник
- *Витилиго*
- *Дискоидная красная волчанка*

Чистякова
Инна Александровна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, отделение клинической дерматологии, ведущий научный сотрудник
- *Педикулез*
- *Злокачественные лимфомы кожи*
- *Чесотка* — с **Т.В. Соколовой**

Шеклакова
Марина Николаевна
к.м.н.

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт, НКДО, научный сотрудник
- *Экзема*

Ших
Евгения Валерьевна
д.м.н., профессор

НИИ клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП, руководитель отдела мониторинга
- *Витамины* — с **Г.Р. Раменской**
- *Ретиноиды*

Научные редакторы

Безменов Петр Васильевич

Лукьянов Сергей Викторович, д.м.н.

Султанова Елена Анатольевна

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 17

Издательская группа

Крестинский Юрий Александрович	Председатель Правления группы компаний «Бионика»
Мефодовский Владимир Анатольевич	Генеральный директор ЗАО «Издательство «Литтерра»
Зимина Ольга Владимировна	Директор проекта «Рациональная фармакотерапия»
Дятлова Наталья Генриховна	Ответственный секретарь
Безменов Петр Васильевич	Научный редактор
Лукьянов Сергей Викторович	Научный редактор, д.м.н.
Султанова Елена Анатольевна	Научный редактор
Жожикашвили Сергей Владимирович	Литературный редактор
Румянцева Ольга Юрьевна	Руководитель отдела предпечатной подготовки
Агадулина Любовь Анатольевна	Выпускающий редактор
Круглик Виталий Григорьевич	Редактор
Лушникова Наталья Владимировна	Редактор
Рыкова Светлана Георгиевна	Корректор
Беридзе Елена Вахтанговна	Ведущий оператор компьютерной верстки

Titul_ctranica_1-18.qxd 21.11.2006 13:52 Page 18

Хомяков Сергей Анатольевич	Руководитель отдела маркетинга и продаж
Буравова Лариса Ивановна	Ассистент менеджера по продажам
Дубовенко Вячеслав Владимирович	Генеральный директор ОАО «Издательство «Бионика»
Лындина Марина Анатольевна	Художественный редактор
Надворская Наталия Георгиевна	Ведущий менеджер по полиграфии
Смирнов Юрий Николаевич	Менеджер по полиграфии
Сахно Дмитрий Александрович	Президент ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»
Шарапова Екатерина Александровна	Генеральный директор ЗАО «Агентство «Аарон Ллойд»
Моисеева Валентина Сергеевна	Руководитель проекта «Рациональная фармакотерапия»
Альперович Борис Рувимович	Научный редактор, к.м.н.
Бурдакова Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе проекта РФТ
Мукин Константин Константинович	Менеджер по рекламе проекта РФТ
Хрусталева Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе проекта РФТ

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 19

Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтерра». Ниже дана характеристика основных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем.

Основные разделы

Раздел I. Клиническая фармакология средств, применяемых для лечения заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем

Классы ЛС описаны по структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- побочные эффекты;
- противопоказания и предостережения;
- взаимодействия.

Раздел II. Клинические рекомендации

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология;
- классификация;
- этиология и патогенез;
- клинические признаки и симптомы;
- диагноз и рекомендуемые клинические исследования;
- дифференциальный диагноз;
- общие принципы лечения;
- оценка эффективности лечения;
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз.

Раздел III. Описания лекарственных средств

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

Приложения

Сводная информация по особенностям применения ЛС у различных групп пациентов:

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

А также взаимодействие ЛС и пищи.

Справочно-информационный аппарат

Указатели описаний ЛС

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

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 20

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

Указатель международных и торговых наименований ЛС

Содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС. Также указываются номера разделов и глав, в которых упоминается данное ЛС.

Указатели таблиц и рисунков

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

Указатель рекламных материалов

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

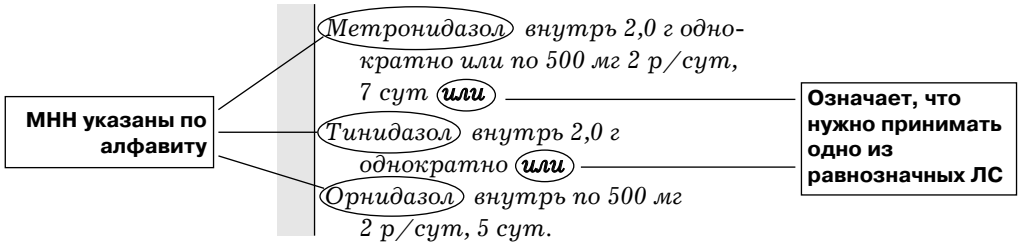
Схемы лечения

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

Основные принципы построения схем лечения:

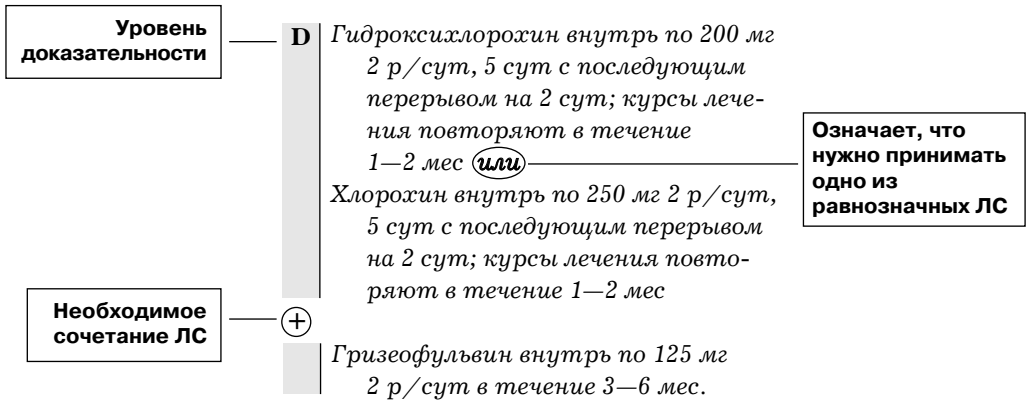
- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы обозначает **«необходимое сочетание ЛС»**;
- знак «±» внутри схемы обозначает **«возможное сочетание ЛС»**;
- схемы располагаются в алфавитном порядке; слово ***«или»*** в конце каждой схемы означает, что **схемы равнозначны** и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 сут и т.д.).

Однокомпонентная схема лечения

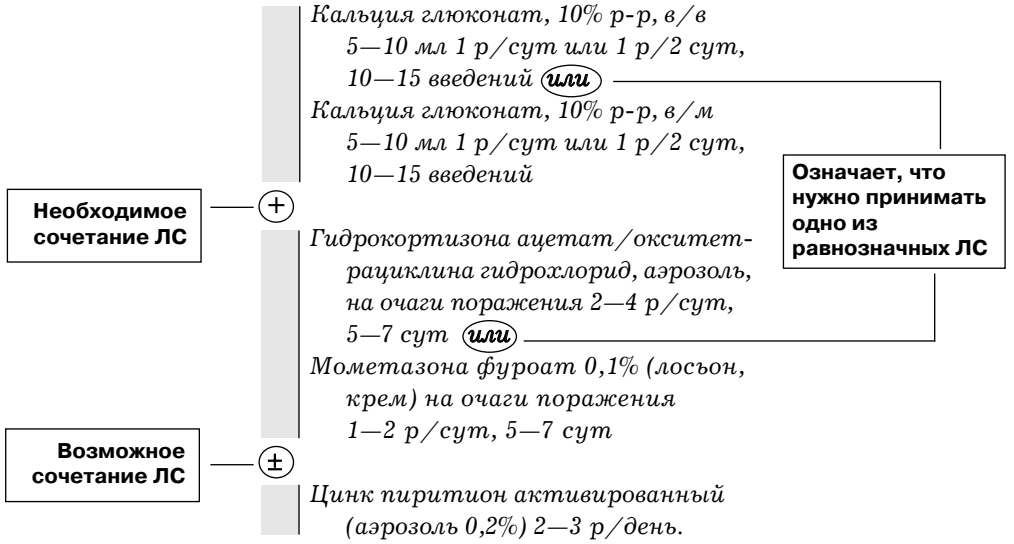


Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 21

Двухкомпонентная схема лечения



Многокомпонентная схема лечения



Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 22

Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных научных сведений для ведения конкретных пациентов.

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

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

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

C Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies)

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

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 23

Список условных обозначений

* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
*** — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ

Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства

Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 24

Список сокращений

5-HT_3	— рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) III типа
AUC	— площадь под кривой «концентрация — время»
CD4	— Т-лимфоциты/хелперы
CD8	— Т-лимфоциты/супрессоры
Cl	— общий (плазменный) клиренс
C_{max}	— максимальная концентрация в крови
F	— биодоступность
FAD	— флавинадениндинуклеотид
FMN	— флавинмононуклеотид
HHV-8	— герпесвирус 8-го типа
HLA	— основной комплекс гистосовместимости
HTLV-III	— вирус Т-клеточного лейкоза человека III
Ig	— иммуноглобулин (-ы)
KoA	— коэнзим А
NAD	— никотинамидадениндинуклеотид
NADP	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
PAS-реакция	— метод выявления углеводов и дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью реактива Шиффа
PF	— фактор ультрафиолетовой защиты
$T_{1/2}$	— период полувыведения из плазмы
T_{max}	— время достижения максимальной концентрации
Аг	— антиген
АД	— артериальное давление
АК	— актинический кератоз
АКТГ	— адренокортикортикотропный гормон
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АПК	— антиген-представляющие клетки
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АтД	— атопический дерматит
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
БАД	— биологически активная добавка
ББ	— болезнь Боуэна
БКР	— базально-клеточный рак
БФХТ	— бальнеофотохимиотерапия
ВИГ	— внутривенные иммуноглобулины
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВК	— волосяная киста
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГА	— гнездная алопеция
ГДД	— герпетиформный дерматит Дюринга

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 25

ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГКГС	— главный комплекс гистосовместимости
ГКС	— глюкокортикоидные средства
ГМ	— грибовидный микоз
ГМГ-КоА	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДКВ	— дискоидная красная волчанка
ДМСО	— диметилсульфоксид
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	— дофамин
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗЛК	— злокачественные лимфомы кожи
ЗФПА	— злокачественная форма псориатического артрита
ИЛ	— интерлейкин
ИП	— истинная пузырчатка
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем
иРНК	— информационная рибонуклеиновая кислота
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН	— интерферон
КОЕ	— колониеобразующие единицы
КПЛ	— красный плоский лишай
КСП	— кортикостероидные препараты
КСР	— качественные серологические
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛК	— лимфома кожи
ЛС	— лекарственное средство (средства)
ЛФХТ	— локальная фотохимиотерапия
ЛЦР	— лигазная цепная реакция
МАНК	— методы амплификации нуклеиновых кислот
МАО	— моноаминоксидаза
МАТ	— моноклональные антител
МДПВС	— медленно действующие противовоспалительные средства
МКБ X	— Международная классификация болезней X пересмотра
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРП	— микрореакция преципитации
МФС	— межфаланговые суставы
НАДФ	— никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НС	— нейросифилис
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 26

ОС	— ограниченная склеродермия
П	— псоралены
ПА	— псориатический артрит
ПАБК	— парааминобензойная кислота
ПАС	— поликлональная антисыворотка
ПГЕ	— простагландин Е
ПИФ	— прямая иммунофлуоресценция
ПЛК	— пойкилодермическая лимфома кожи
ПУФА	— псоралены в сочетании с ультрафиолетовым облучением спектра А
ПФ	— пиридоксальфосфат
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
Ре-ПУФА-терапия	— сочетанное применение ретиноидов и ПУФА-терапии
РИБТ	— реакция иммобилизации бледных трепонем
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РПГА	— реакция пассивной гемагглютинации
РСБ	— ретинол, связанный с белком
РСК	— реакция связывания комплемента
РФ	— ревматоидный фактор
СК	— себорейный кератоз
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СФТ	— селективная фототерапия (терапия ультрафиолетовым излучением с длиной волны 280—320 нм)
ТЗЛК	— Т-клеточная злокачественная лимфома кожи
ТПФ	— тиаминпирофосфат
тРНК	— транспортная рибонуклеиновая кислота
Тх	— Т-хелпер
Тэ	— Т-эффектор
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УП УФВ-терапия	— узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311—313 нм
УФ	— ультрафиолет (-овый)
УФАВ-терапия	— сочетанная среднедлинноволновая ультрафиолетовая терапия
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФХТ	— фотохимиотерапия (синоним — ПУФА-терапия)
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 27

ЦсА	— циклоспорин А
ЭБП	— экстрамаммарная болезнь Педжета
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭН	— эпидермальный невус
б/б	— безболезненно
в/в	— внутривенно
в/м	— внутримышечно
в т.ч.	— в том числе
и т.д.	— и так далее
капс.	— капсула
мг	— миллиграмм
мес	— месяц
мин	— минута
мкг	— микрограмм
мл	— миллилитр
мм	— миллиметр
нед	— неделя
п/к	— подкожно
п/о	— перорально
пор.	— порошок
п/я	— под язык
р-р	— раствор
р/сут	— раз в сутки
рт. ст.	— ртутного столба
с	— секунда
ст. л.	— столовая ложка
сут	— сутки
табл.	— таблица, таблетка
т.к.	— так как
фл.	— флакон
ч	— час
ч.л.	— чайная ложка
р-р д/ин.	— раствор для инъекций

Titul_ctranica_19-28.qxd 04.02.05 15:04 Page 28

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 29

РАЗДЕЛ I

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Антигистаминные средства

Стабилизаторы мембран тучных клеток и другие гипосенсибилизирующие средства

Глюкокортикоиды

Нестероидные противовоспалительные средства

Медленно действующие противовоспалительные средства

Цитостатики

Иммунодепрессанты и иммуностимуляторы (иммунофармакотерапия в дерматологии)

Противовирусные химиотерапевтические средства

Противогрибковые средства

Антибиотики и сульфаниламиды для наружного применения

Антисептики

Противопаразитарные средства

Витамины

Ретиноиды

Фотозащитные средства

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 30

Глава 1. Антигистаминные средства

Антигистаминные средства I поколения . . .33
Антигистаминные средства II поколения . . .38

Антигистаминные средства — группа лекарственных средств (ЛС), действие которых опосредуется через их взаимодействие с рецепторами гистамина на клетках. Антагонисты H_1-гистаминовых рецепторов блокируют их по принципу конкуренции с гистамином. Действие антигистаминных ЛС (АГЛС) носит обратимый характер и выражается в блокаде эффектов гистамина.

Антагонисты H_1-рецепторов гистамина имеют структурное сходство с гистамином.

Гистамин — 5[2-аминоэтил]имидазол — образуется из аминокислоты гистидина при действии на нее фермента клеточной цитоплазмы — гистидиндекарбоксилазы. В организме гистамин содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах. Он находится в связанном состоянии с гепарином и протеогликановым матриксом цитоплазматических гранул. При активации тучных клеток и базофилов, приводящей к повышению проницаемости цитоплазматической и перигранулярных мембран, происходит вытеснение гистамина из гранул. Локализуются тучные клетки в коже, органах дыхания и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

В сосудистом русле в несвязанном состоянии циркулирует 0,2—0,4 нг гистамина на 1 мл крови. Уровень гистамина подвержен циркадным ритмам: максимальные величины наблюдаются в ранние утренние часы. Около 3% свободно циркулирующего гистамина выводится из организма в неизмененном виде с мочой (10—15 мкг/сут). Остальная часть свободного гистамина метаболизируется имидазолметилтрансферазой и диаминоксидазой (гистаминазой), а затем выводится с мочой в виде метилгистамина и имидазолуксусной кислоты.

Повышение содержания гистамина в плазме крови и тканевой жидкости происходит как из-за высвобождения его из тучных клеток и базофилов при аллергической реакции немедленного типа **(IgE-зависимый механизм)**, так и вследствие других иммунологических и **неиммунологических стимулов**, приводящих к активации клетки и запуску секреторного процесса.

Факторы, стимулирующие высвобождение гистамина, оказывают прямое воздействие на тучные клетки или базофилы и вызывают либо их разрушение и, тем самым, освобождение медиаторов, либо, действуя на эти клетки через соответствующие рецепторы, активируют их и вызывают секрецию гистамина и других медиаторов. В первом случае действующие факторы

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 31

называют неселективными, или цитотоксическими, во втором — селективными. Нередко это различие связано с концентрацией (дозой) действующего фактора. При больших концентрациях фактор может быть неселективным, при малых — селективным. Среди физических факторов цитотоксическое действие оказывают замораживание, оттаивание, высокая температура, ионизирующая радиация, в частности рентгеновские и УФ-лучи; среди химических — детергенты, сильные щелочи, кислоты, органические растворители. Селективный эффект дают полимерные амины (например, вещество 48/80), некоторые антибиотики (например, полимиксин В), кровезаменители (например, декстраны), пчелиный яд, рентгеноконтрастные препараты, продукты жизнедеятельности глистов, кальциевые ионофоры эндогенно образующихся веществ — катионные белки лейкоцитов, протеазы (трипсин, химотрипсин), некоторые компоненты комплемента (C_{4a}, C_{3a}, C_{5a}). Свойствами гистаминолибераторов обладают многие пищевые продукты: рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника, шоколад. Выделение гистамина может быть весьма значительным. Так, после введения рентгеноконтрастных ЛС в легочную артерию происходило увеличение концентрации гистамина в периферической крови с 0,5 нг/мл перед введением до 7—32 нг/мл через 1 мин после введения. Гистамин в концентрации 2,4 нг/мл вызывает покраснение кожи и головную боль.

Увеличение содержания гистамина в организме происходит также при нарушении механизмов его инактивации. Имеется несколько путей инактивации гистамина: окисление диаминооксидазой, моноаминооксидазой или подобными ферментами, метилирование азота в кольце, метилирование и ацетилирование аминогруппы боковой цепи, связывание с белками плазмы крови (гистаминопексия) и гликопротеидами. Мощность инактивирующих механизмов настолько велика, что введение через зонд в двенадцатиперстную кишку здорового взрослого человека до 170—200 мг гистаминхлорида (из расчета до 2,75 мг на 1 кг массы) вызывает через несколько минут лишь небольшое ощущение прилива к лицу, а уровень гистамина в крови при этом практически не повышается. У людей с нарушенной инактивирующей способностью намного меньшая доза гистамина дает резко выраженные клинические проявления в виде головной боли, крапивницы, диареи. Эти симптомы сопровождаются значительным увеличением концентрации гистамина в периферической крови.

Кроме того, повышение концентрации гистамина происходит при поступлении его и других аминов с пищей. Есть продукты, содержащие амины в довольно значительных количествах. Так, в ферментированных сырах гистамина до 1300 мкг, в колбасе «Салями» — до 225 мкг, в других ферментированных продуктах — до 160 мкг, в консервах — 10—350 мкг на 1 г продукта. Шоколад, сыр «Рокфор», консервированная рыба содержат значительные количества тирамина.

Фармакологическое действие гистамина на организм опосредуется через **4 типа гистаминовых рецепторов (H_1, H_2, H_3, H_4)**. В развитии аллергических реакций принимают участие 2 типа рецепторов (H_1- и H_2-рецепторы). Локализация H_1-рецепторов — гладкие мышцы бронхов, артерий, пищеварительной системы и мочевого пузыря, сердце и головной мозг. Через **H_1-рецепторы** гистамин вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, желудка, кишечника, желчного и мочевого пузыря, сосудов малого круга кровообращения, повышает сосудистую проницаемость, увеличивает внутриклеточное содержание цГМФ, усиливает секрецию слизи в воздухоносных путях, вызывает хемотаксис эозинофилов, нейтрофилов и усиливает образование простаноидов (простагландинов $F_{2\alpha}$, F_2, D_2, тромбоксана, простациклина). H_1-гистаминовые рецепторы конкурентно блокируются АГЛС.

Локализация H_2-гистаминовых рецепторов — слизистая оболочка желудка, слюнные железы, мускулатура матки, сердце, головной мозг, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, лимфоциты

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 32

и тромбоциты. Стимуляция **H_2-рецепторов** гистамина усиливает образование слизи в воздухоносных путях, увеличивает секрецию слюнных и желудочных желез, вызывает расслабление мускулатуры матки и желчного пузыря, повышает супрессорное действие Т-лимфоцитов, угнетает IgE-опосредованное высвобождение медиаторов из базофилов и тучных клеток легких, тормозит миграцию эозинофилов.

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет клинические проявления, связанные с его высвобождением.

Со стороны кожи типичными клиническими проявлениями действия гистамина являются чувство зуда и волдырная реакция. В воздухоносных путях — отек слизистой оболочки носа, гиперсекреция слизи в носу, бронхоспазм, гиперпродукция слизи бронхиальными железами. В ЖКТ — боли, усиление продукции пепсина, соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи. В сердечно-сосудистой системе (ССС) — падение АД, нарушение сердечного ритма. Выраженная клиническая симптоматика, возникающая при действии на организм гистамина, позволила рассматривать гистамин как один из важнейших медиаторов аллергии. Основные эффекты стимуляции рецепторов гистамина представлены в **таблице 1.1**.

Важная роль гистамина в патогенезе большинства аллергических заболеваний обусловливает широкое использование антагонистов H_1-рецепторов гистамина в качестве противоаллергических средств.

Еще в 1937 г. Bouvet и Staub описали тормозящее действие некоторых ароматических аминов на сокращение гладкой мускулатуры, вызванное гистамином. В клинической практике эти соединения не использовались из-за их высокой токсичности. Первым антигистаминным препаратом, примененным в клинике, был хлоропирамин (супрастин), предложенный и изученный Halpern в 1942 г. Позже им же были описаны фенотиазин и его производные, широко применяемые в клинической практике до настоящего времени.

АГЛС принято подразделять на седативные, или I поколения (классические), и неседативные, или II поколения.

Таблица 1.1. Основные эффекты стимуляции разных типов рецепторов гистамина

Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекты
H_1	2-[2-тиазолил]-этиламил 2-[2-пиридил]-этиламил 2-метилгистамин	АГЛС I и II поколения	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, зуд, повышение уровня цГМФ
H_2	Димаприт 4-метилгистамин	Буримамид Метиамид Циметидин Ранитидин Фамотидин Низатидин	Желудочная секреция соляной кислоты, увеличение секреции слизи в дыхательных путях, повышение уровня цАМФ, сокращение пищевода, торможение секреции гистамина из базофилов, торможение хемотаксиса нейтрофилов и секреции ферментов, стимуляция супрессорных эффектов Т-лимфоцитов
H_3	R-α-метилгистамин (R)-, (S)-диметилгистамин Иметид Иммепип	Тиоперамид	Угнетение передачи возбуждения в симпатической нервной системе, торможение высвобождения и синтеза гистамина в нервной системе

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 33

Антигистаминные средства I поколения

Указатель описаний ЛС

Азатадин*
Бромфенирамин*
Гидроксизин
Дименгидринат
Диметинден
Диметотиазин*
Дисхлорфенирамин*
Дифенгидрамин
Дифенилпиралин*
Доксиламин
Изотипендил*
Карбиноксамин**
Клемастин 681
Мебгидролин
Меклозин
Метерамин*
Оксомемазин*
Олимемазин*
Пираламин*
Прометазин
Секвифенадин
Тримепразин*
Трипеленамин*
Трипролидин*
Фенитолксамин*
Хифенадин 775
Хлоропирамин
Хлорфенирамин*
Хлорциклизин*
Циклизин*
Ципрогептадин 789

Классификация классических АГЛС строится на основании характеристики группы X, соединенной с этиламиновым ядром.

Антигистаминные средства I поколения подразделяются на различные группы в зависимости от их химической структуры:

- **этаноламины (X-кислород):**
  — дименгидринат;
  — дифенгидрамин;
  — дифенилпиралин;
  — доксиламин;
  — карбеноксамин;
  — клемастин;
  — фенитолксамин;
- **фенотиазины:**
  — диметотиазин;
  — изотипендил;
  — оксомемазин;
  — олимемазин;
  — прометазин;
  — тримепразин;
- **этилендиамины (X-азот):**
  — антазолин;
  — метерамин;
  — пираламин;
  — трипеленамин;
  — хлоропирамин;
- **алкиламины (X-углерод):**
  — бромфенирамин;
  — диметинден;
  — дисхлорфенирамин;
  — трипролидин;
  — хлорфенирамин;
- **пиперазины (этиламидная группа соединена с пиперазиновым ядром):**
  — гидроксизин;
  — меклозин;
  — хлорциклизин;
  — циклизин;
- **пиперидины:**
  — азатадин;
  — ципрогептадин;
- **хинуклидины:**
  — секвифенадин;
  — хифенадин.

Антигистаминной активностью обладают также некоторые препараты с мембраностабилизирующей про-

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 34

тивоаллергической активностью (азеластин, кетотифен, оксатомид)

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия антигистаминных препаратов состоит в блокировании ими H_1-рецепторов гистамина. АГЛС, в частности фенотиазины, блокируют такие эффекты гистамина, как сокращение гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, повышение проницаемости сосудистой стенки и т.д. В то же время эти препараты не снимают стимулируемую гистамином секрецию соляной кислоты в желудке и вызванные гистамином изменения тонуса матки.

Классические H_1-антагонисты являются конкурентными блокаторами H_1-рецепторов. Их связывание с рецепторами быстрое и обратимое, поэтому для достижения фармакологического эффекта необходимы достаточно высокие дозы препаратов. Вследствие этого чаще проявляются нежелательные эффекты классических АГЛС. Большинство препаратов I поколения оказывает кратковременное действие, поэтому необходим их прием 3 р/день. Практически все АГЛС I поколения, помимо гистаминовых, блокируют и другие рецепторы, в частности холинергические мускариновые рецепторы.

Фармакологические эффекты АГЛС I поколения:

- антигистаминное действие (блокада периферических H_1-гистаминовых рецепторов и устранение эффектов гистамина);
- периферическое холиноблокирующее действие (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов);
- центральное холиноблокирующее действие (седативный, снотворный эффекты);
- усиление действия депрессантов ЦНС;
- потенцирование эффектов катехоламинов (колебания АД);
- местноанестезирующее действие.

Некоторые АГЛС обладают антисеротониновой (пиперидины) и антидопаминовой (фенотиазины) активностью. Фенотиазиновые препараты могут блокировать α-адренергические рецепторы. Отдельные АГЛС в больших дозах проявляют свойства местных анестетиков, оказывают стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток, хинидиноподобные эффекты в отношении сердечной мышцы, что проявляется уменьшением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

Антагонисты H_1-гистаминовых рецепторов I поколения обладают следующими недостатками:

- неполная связь с H_1-рецепторами, вследствие чего необходимы относительно высокие дозы;
- кратковременный эффект;
- блокирование М-холинорецепторов, α-адренорецепторов, допаминовых рецепторов, 5-НТ-рецепторов, кокаиноподобное и хинидиноподобное действие;
- побочные эффекты АГЛС I поколения не позволяют достигать высоких концентраций в крови, достаточных для выраженной блокады H_1-рецепторов;
- из-за развития привыкания и снижения эффекта необходимо чередование АГЛС разных групп каждые 2—3 нед.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства основных H_1-гистаминоблокаторов I поколения приведены в **таблице 1.2**.

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов хорошо всасываются через кожу. Для топических антигистаминных препаратов характерно легкое достижение достаточно высоких локальных концентраций препарата при низкой дозе и быстрое начало терапевтического эффекта.

Место в терапии

Основные показания к применению H_1-гистаминоблокаторов I поколения в дерматологии:

- атопический дерматит;
- контактно-аллергический дерматит;
- острая крапивница и отек Квинке;

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 35

Таблица 1.2. Фармакокинетика антигистаминных средств I поколения

Препараты	Абсорбция	Эффект I прохождения через печень	F, %	T_{max}, ч	Связь с белками, %	Время поддержания терапевтической концентрации, ч	$T_{1/2}$, ч	Биотрансформация	Экскреция
Дифенгидрамин	Полная	Значительный	50	0,3—2		3—6	4—10	В печени	С мочой и желчью
Хлоропирамин	Полная	Значительный		1—2	7,9	4—6		В печени	С мочой
Клемастин	Полная	Значительный		2—4	95	8—12	I фаза: 3,6 ± 0,9 II фаза: 37± 16	В печени	С мочой
Прометазин	Полная	Значительный			65—90		7—15	В печени	С мочой, частично с желчью
Мебгидролин	Медленная	Значительный				До 48	4	В печени	С мочой
Диметинден	Полная	Значительный	70	2	90		6	В печени	С мочой и желчью
Ципрогептадин	Полная	Значительный		2		4—6		В печени	С желчью и мочой

- хроническая рецидивирующая крапивница.

Прочие показания:

- сезонный и круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит;
- анафилактический шок (в составе комбинированной терапии);
- бессонница (блокирование центральных гистаминовых и М-холинергических рецепторов);
- рвота беременных (блокирование центральных М-холинергических рецепторов);
- вестибулярные расстройства (блокирование центральных М-холинергических рецепторов);
- ринорея при ОРВИ (слабое периферическое М-холинолитическое действие).

Несмотря на имеющиеся недостатки (перечисленные выше), H_1-гистаминоблокаторы I поколения продолжают использоваться в клинической практике **(табл. 1.3)**. Несомненным достоинством их является возможность как перорального, так и парентерального введения.

H_1-гистаминоблокаторы I поколения имеют **преимущества** в ряде случаев.

- Купирование острых аллергических реакций (крапивница, отек Квинке), когда требуется парентеральное введение ЛС.
- Лечение зудящих дерматозов (атопического дерматита, экземы, хронической рецидивирующей крапивницы и др.). Мучительный кожный зуд нередко бывает причиной бессонницы и снижения качества жизни. В этих случаях оказывается полезным седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения. Ряд ЛС, выпускаемых в форме геля (диметинден), эффективны для купирования местных аллергических реакций.
- Холинергическая крапивница.
- Премедикация перед диагностическими и хирургическими вмешательствами для предупреждения высвобождения гистамина неаллергического генеза.
- Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций (устранение зуда в носу, чихания).

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 36

Таблица 1.3. Блокаторы H_1-рецепторов I поколения

Положительные эффекты	Отрицательные эффекты
Предупреждение патологических эффектов гистамина	Выраженное седативное действие
Применение внутрь и парентерально	Кратковременное терапевтическое действие
Уменьшение различных проявлений аллергии и псевдоаллергии	Необходимость приема несколько раз в сутки
Богатый опыт использования	Быстрое развитие привыкания к препарату
Наличие дополнительных эффектов (антисеротониновая активность, седативное действие, которые в определенных ситуациях желательны)	Потенцирование действия алкоголя
Низкая стоимость	Побочные эффекты и противопоказания к применению

Очевидным преимуществом топических АГЛС является исключение побочных эффектов (в т.ч. снотворного), которые могут возникать при применении препаратов системного действия. Это объясняется тем, что при наружном применении АГЛС их концентрация в крови намного ниже той, которая способна вызвать системное действие. Некоторые АГЛС (дифенгидрамин, диметинден) входят в состав наружных лекарственных форм (иногда вместе с ментолом, анестезином и препаратами других групп) и применяются в основном при зудящих дерматозах.

Побочные эффекты

Классические H_1-гистаминоблокаторы могут оказывать снотворный эффект, связанный с проникновением препаратов через гематоэнцефалический барьер и блокадой H_1-рецепторов в ЦНС, чему способствует их липофильность. Другими проявлениями действия этих препаратов на ЦНС могут быть нарушения координации, вялость, головокружение, снижение способности концентрировать внимание.

При приеме H_1-антагонистов I поколения могут наблюдаться побочные явления со стороны пищеварительной системы (повышение или снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, неприятные ощущения в эпигастральной области).

При длительном использовании классических H_1-гистаминоблокаторов часто развивается снижение их терапевтической эффективности (толерантность).

Некоторые препараты обладают местноанестезирующими свойствами.

В редких случаях возможно кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT с риском развития тяжелых желудочковых нарушений ритма).

Противопоказания и предостережения

Противопоказания к применению АГЛС I поколения, кроме гиперчувствительности к препарату, относительные:

- беременность;
- кормление грудью;
- работа, требующая высокой психической и двигательной активности, концентрации внимания;
- задержка мочеиспускания.

Учитывая наличие атропиноподобного эффекта, препараты этой группы следует назначать больным бронхиальной астмой, глаукомой и аденомой предстательной железы лишь по строгим показаниям. Осторожность требуется при назначении АГЛС I поколения при астенодепрессивных состояниях и заболеваний ССС.

Из-за хорошей всасываемости АГЛС через кожу при нанесении на ее большие участки может наблюдаться интоксика-

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 37

ция: сухость во рту, затруднение дыхания, сонливость или возбуждение.

Взаимодействия

АГЛС I поколения потенцируют антихолинергическое действие М-холиноблокаторов, синтетических противосудорожных препаратов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО, средств для лечения паркинсонизма.

Они усиливают центральное депрессивное действие гипнотических средств (общих анестетиков), седативных и снотворных средств, транквилизаторов, нейролептиков, анальгетиков центрального действия, алкоголя.

При местном применении АГЛС взаимодействие с другими препаратами не описано.

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 38

Антигистаминные средства II поколения

Указатель описаний ЛС

Акривастин 623
Астемизол**
Дезлоратадин
Эриус 797
Лоратадин 691
Кларотадин 680
Мизоластин*
Норастемизол*
Терфенадин**
Фексофенадин 769
Цетиризин 779
Эбастин

В конце 70-х гг. прошлого века на фармацевтический рынок поступили H_1-гистаминоблокаторы II поколения, имеющие ряд преимуществ, в т.ч. высокое сродство с H_1-рецепторами.

H_1-гистаминоблокаторы II поколения в терапевтических дозах не оказывают антагонистического действия по отношению к таким медиаторам, как ацетилхолин, катехоламины, дофамин, и вследствие этого не дают многих побочных эффектов, свойственных H_1-гистаминоблокаторам I поколения.

В частности, в 1977 г. появились первые сообщения о терфенадине, в последующие годы стали известны другие соединения (астемизол, цетиризин, лоратадин, акривастин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин), которые оказывали выраженный антигистаминный эффект и не имели заметного центрального действия. Такие ЛС относятся к разным **химическим группам**:

- **пиперидины** — терфенадин, фексофенадин;
- **пиперидин-эмидазолы** — астемизол, норастемизол;
- **азатидины** — лоратадин, дезлоратадин;
- **трипролидины** — акривастин;
- **оксипиперидины** — эбастин;
- **бензимидазолы** — мизоластин;
- **пиперазины** — цетиризин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

АГЛС II поколения, так же как и АГЛС I поколения, обладают противоаллергическим действием в результате блокады H_1-гистаминовых рецепторов.

Большинство этих препаратов имеют следующие **преимущества**:

- высокая специфичность и высокое сродство к H_1-гистаминорецепторам;
- быстрое начало действия;
- большая продолжительность антигистаминного эффекта (до 24 ч);
- отсутствие блокады других типов рецепторов;
- отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;
- отсутствие связи абсорбции с приемом пищи (кроме астемизола);
- отсутствие снижения терапевтического эффекта при длительном применении.

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 39

Фармакокинетика

АГЛС II поколения хорошо **всасываются** из ЖКТ при приеме внутрь, пик **концентрации** в крови отмечается через 2 ч. Большинство H_1-гистаминоблокаторов II поколения, за исключением фексофенадина и цетиризина, подвергаются печеночному метаболизму с образованием активных соединений. Их антигистаминный эффект осуществляется за счет накопления в крови активных метаболитов в достаточной концентрации. Синтез метаболитов осуществляется изоферментом CYP 3A4 системы цитохрома P450.

Выведение H_1-гистаминоблокаторов и их метаболитов осуществляется через почки и печень. При нарушении функции печени концентрация этих препаратов в крови повышается. Скорость элиминации препаратов из крови варьирует в широких пределах — от нескольких часов для терфенадина до нескольких дней для астемизола. Период полувыведения с возрастом увеличивается.

Максимальный антигистаминный эффект АГЛС II поколения наблюдается через несколько часов после пика концентрации препаратов в крови и продолжается, даже если концентрация их в сыворотке низкая, вероятно, за счет действия активных метаболитов.

Отличаются от других АГЛС II поколения цетиризин (активный метаболит гидроксизина) и акривастин. Концентрация акривастина в крови достигает максимума в течение 1 ч, а антигистаминное действие начинается через 30 мин после приема препарата.

Метаболизируемые препараты — эбастин, терфенадин, лоратадин — относятся к быстродействующим, их активные метаболиты быстро накапливаются в крови. Концентрация в крови астемизола и его активного метаболита (десметиластемизола) достигает максимума через 4 ч после приема препарата. Постоянная концентрация в плазме крови неизменного астемизола и астемизола вместе с его активным метаболитом достигается лишь через 1 и 4 нед соответственно после начала приема препарата. Астемизол начинает действовать медленно, и максимальный эффект наступает с запозданием.

Особенности метаболизма и фармакокинетики АГЛС II поколения и их метаболитов определяют другие особенности действия ЛС. В частности, различная клиническая эффективность у разных лиц может быть связана с индивидуальными особенностями метаболизма ЛС.

Место в терапии

Основные показания для назначения H_1-гистаминоблокаторов II поколения:

- атопический дерматит;
- контактно-аллергический дерматит;
- хроническая рецидивирующая крапивница.

К **другим показаниям** относятся круглогодичный аллергический ринит, сезонный аллергический ринит. Изучается возможность использования H_1-гистаминоблокаторов II поколения при бронхиальной астме.

Побочные эффекты

В редких случаях АГЛС II поколения могут вызывать сухость во рту, тошноту, рвоту, запор. Астемизол повышает аппетит и способствует увеличению массы тела.

Иногда встречаются слабовыраженные побочные эффекты со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, вялость, утомляемость, снижение настроения, парестезии и т.п.

Отсутствие седативного эффекта или чрезвычайно слабые его проявления — одно из важных преимуществ АГЛС II поколения. Изучено также воздействие H_1-гистаминоблокаторов II поколения на психомоторные функции, познавательные способности и функциональные навыки. Для этого использовали ряд тестов (тест на латентность сна, Станфордская шкала учета сонливости, тест на сохранение бодрствования, тест на замену чисел символами — учет скорости обработки

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 40

информации, тест на выполнение серии сложений и вычитаний, тест на психомоторную реакцию).

У терфенадина и астемизола установлено наличие аритмогенной активности, которая проявляется удлинением интервала QT, появлением двунаправленной веретенообразной желудочковой экстрасистолии (синдром пируэта — torsade de pointes), атриовентрикулярной блокады и блокады ножек пучков Гиса. Аритмогенные свойства терфенадина и астемизола послужили основанием для отказа в перерегистрации их в ряде стран и изъятия из аптечной сети. Показано, что интервал QT может увеличить также эбастин, но в дозах, значительно превышающих терапевтические. **Вероятность увеличения интервала QT при приеме этих препаратов повышается** при электролитных нарушениях, у лиц с заболеваниями сердца (ишемическая болезнь сердца, миокардиты, кардиомиопатии), при возрастании уровня препаратов в крови (вследствие передозировки, нарушения функции печени, злоупотребления алкоголем, взаимодействия с некоторыми ЛС).

АГЛС II поколения, являющиеся фармакологически активными веществами, не метаболизируемые печенью и не обладающие кардиотоксичностью, характеризуются высоким уровнем безопасности, что свидетельствует о перспективности этих ЛС. Примерами таких соединений являются фексофенадин (активный метаболит терфенадина), дезлоратадин (активный метаболит лоратадина), норастемизол (активный метаболит астемизола).

Противопоказания и предостережения

Противопоказания к применению H_1-гистаминоблокаторов II поколения:

- индивидуальная непереносимость;
- беременность;
- кормление грудью.

Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии сформулировали следующие **рекомендации по безопасному применению антигистаминных средств**:

- нельзя превышать предписанную инструкцией дозу H_1-гистаминоблокаторов;
- следует избегать назначения препаратов, которые конкурируют с АГЛС за печеночный метаболизм при применении H_1-гистаминоблокаторов, вовлекающих в метаболизм цитохром Р450 **(табл. 1.4)**;

Таблица 1.4. Взаимодействие ЛС и системы цитохрома Р450 (изофермент CYP 3A4)

ЛС, метаболизируемые CYP 3A4	Анальгетики: кодеин, фентанил, парацетамол Местные анестетики: лидокаин, пропафенон, ропивакаин Противосудорожные средства: карбазепин, фелбамат Антидепрессанты: амитриптилин, клопирамин, имипрамин, нефазодон Гиполипидемические средства: ловастин, симвастатин, фибраты Антигипертензивные средства: фелодипин, нифедипин, мифебрадил Цитостатики: циклофосфамид, тамоксифен, винбластин Ингибиторы протеаз: индавир, саквинавир Седативные средства: мидазолам, триазолам ГКС: дексаметазон, эстрадиол, тестостерон, гестагены Препараты других групп: цизаприд, дапсон, глибенкламид, омепразол, зиулетон, рифампицин, хинидин
ЛС — ингибиторы CYP 3A4	Противогрибковые средства: кетоконазол, итраконазол Антибактериальные средства: эритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин Антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, нефазадон Противовирусные средства: индинавир, нелфинавир, саквинавир Некоторые препараты других групп: циметидин, дилтиазем, бромокриптин, амиодарон

Glava1.qxd 07.02.05 17:23 Page 41

- H_1-гистаминоблокаторы необходимо с большей осторожностью назначать больным с заболеваниями печени и нарушениями сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады);
- у этой же группы пациентов следует отдавать предпочтение препаратам, не метаболизируемым в печени, — фексофенадину или дезлоратадину. (Дезлоратадин — основной, хотя и не конечный метаболит лоратадина, но изофермент CYP 3A4 цитохрома P450 не участвует в его дальнейшей биотрансформации.)

Взаимодействия

Система CYP 3A4 принимает участие в метаболизме антигистаминных препаратов и ряда других ЛС, конкурирующих с ними за биотрансформацию в печени, некоторые вещества являются ее ингибиторами **(табл. 1.4)**. Одновременное назначение этих лекарств с H_1-гистаминоблокаторами (терфенадином, астемизолом) приводит к накоплению в крови исходных веществ и развитию кардиотоксического эффекта.

Концентрацию препаратов в крови повышают антибиотики-макролиды (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин), противогрибковые препараты (итраконазол, кетоконазол, миконазол), алкоголь.

Увеличению интервала QT способствуют антиаритмические препараты (хинидин, соталол, дизопирамид), психотропные средства (фенотиазины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты), антибактериальные средства (эритромицин, триметоприм, сульфаметоксазол), антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин, эбастин).

Литература

1. *Горячкина Л.А., Моисеев С.В. Роль дезлоратадина (Эриуса) в лечении аллергических заболеваний. Клиническая фармакология и терапия, 2001; 10 (5): 79—82.*
2. *Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998.*
3. *Гущин И.С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полифункциональных противоаллергических средств. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002; 224—232.*
4. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Триада-Х, 1999.*
5. *ARIA: Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Аллергология, 2001; 3: 47—56.*
6. *Corne J.M., Holgate S.T. Histamine and H_1-receptor antagonists in allergic disease. Ed. F.E.R. Simons. Marcel Dekker, Ink 1996; 251—271.*
7. *Passalacqua G., Bousquet J., Bachet C. et al. Allergy 1996; 51 (10): 666—675.*
8. *Simons F., Simons R., Simons K.J. Pharmacokinetic optimization of histamine H_1-receptor antagonist therapy. Clin. Pharmacokinetics 1991; 21: 372—393.*
9. *Slater J.W., Zechinich A.D., Hexby D.G. Drugs 1999; 52 (1): 31—47.*
10. *Spector S.L., Nicodemus C.F., Corren J. et al. J. Allergy Clin. Immunol 1995; 90 (2): 174—181.*
11. *Van Ganse E., Kaufman L., Derde M.P. et al. Eur. Respir. J. 1997; 10 (10): 1216—1224.*
12. *Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S. et al. J. Allergy Clin. Immunol 1995; 5 (1): 923—931.*

Glava 10.qxd 04.02.05 15:02 Page 183

Глава 10. Антибиотики и сульфаниламиды для наружного применения

Указатель описаний ЛС

Антибиотики
Бацитрацин**
Бацитрацин/неомицин
Банеоцин 631
Гентамицин
Грамицидин
Клиндамицин
Клиндацин 683
Леворин
Линкомицин
Меклоциклин*
Мономицин
Мупироцин 721
Неомицин
Нистатин
Олеандомицин
Полимиксин В
Полимиксин М
Спирамицин
Ровамицин
Тетрациклин
Хлорамфеникол
Эритромицин

Сульфаниламиды
Мафенид
Сульфадиазин серебра
Сильведерм 746
Сульфаниламид
Сульфатиазол серебра
Аргосульфан 629
Сульфацетамид

В дерматологической практике широко применяются **антибиотики — препараты, подавляющие функционирование других клеток — патогенных микроорганизмов, опухолевых и др.** В основном это продукты жизнедеятельности грибков или бактерий, а также их синтетические аналоги и гомологи. Это соединения различной химической структуры, различного спектра и механизма действия. Они также отличаются друг от друга показаниями к применению и побочными эффектами. К антибиотику, как к любому противомикробному средству, предъявляется требование — препарат должен обладать избирательной токсичностью, т.е. наличием повреждающих свойств в отношении возбудителя заболевания и отсутствием таковых в отношении клеток организма хозяина. При болезнях кожи особенно рекомендуется местная терапия, хотя некоторые дерматологические заболевания в той же степени или даже лучше реагируют на системное назначение антибиотиков. Выбор антибиотика зависит от диагноза и результатов исследования культуры, а также от чувствительности клинических образцов *in vitro*. Возбудителями, выделенными при большинстве инфицированных дерматозов, являются гемолитический стрептококк группы А и *Staphylococcus aureus*. Существует множество комбинированных антибактериальных препаратов, содержащих 2 и более антибиотика. Эти ЛС имеют преимущества при смешанных инфекциях, т.к. для них характерно более медленное развитие микробной резистентности и более широкий охват бактериальных агентов — возбудителей инфекций.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия многих антибиотиков и других противомикробных средств еще не до конца изучен, однако выделяют несколько **основных направлений противомикробного действия**:

- угнетение синтеза клеточной стенки. К этой группе относятся полипептидные антибиотики (бацитрацин и грамицидин);
- нарушение функции клеточной мембраны, т.е. нарушение проницаемости или активного транспорта через нее; этими свойствами обладают полимиксины;

Glava 10.qxd 04.02.05 15:02 Page 184

- угнетение синтеза белков в клетке (вследствие подавления трансляции и транскрипции); эту группу представляют аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкозамиды;
- угнетение синтеза нуклеиновых кислот; эту группу представляют, в частности, ансамицины, мупироцин.

Полипептидные антибиотики (бацитрацин, грамицидин) активны в отношении грамположительных микроорганизмов: стрептококков, пневмококков и стафилококков. Кроме того, к ним чувствительно большинство анаэробных кокков, нейссерий, возбудителей столбняка и дифтерии. Антимикробное действие полипептидов основано на угнетении синтеза клеточной стенки. Повреждение клеточной стенки или угнетение ее образования может повлечь за собой лизис клетки. В состав клеточной стенки бактерий входит поперечно сшитый биополимер, состоящий из полисахаридов (аминосахаров N-ацетилглюкозамина и ацетилмурамовой кислоты) и связанных с ними пептидных цепей, а также пептидных мостиков, образующихся в результате реакции транспептидирования и придающих бактериальной клетке жесткость. Механизм действия бацитрацина и грамицидина связан с образованием комплекса с ацил-Д-аланином мукопептида клеточной стенки бактерии, нарушением формирования оболочки микроорганизмов и проницаемости их цитоплазматической мембраны, а также с угнетением синтеза предшественников пептидогликана за счет нарушения синтеза РНК.

Еще одним механизмом противомикробного действия является нарушение функций клеточной мембраны. Он характерен для полимиксинов. Полимиксины — это антибиотики, продуцируемые спорообразующими почвенными бактериями *Bacillus polymyxa.* Полимиксины оказывают бактерицидное действие на многие грамотрицательные палочки в концентрациях 1—5 мкг/мл. Они присоединяются к мембранам клетки бактерий, богатым фосфатидилэтаноламином, и нарушают их проницаемость и транспортные механизмы. Это действие тормозится катионами. Таким образом, полимиксины действуют подобно катионным детергентам.

Аминогликозиды (гентамицин, мономицин, неомицин), тетрациклины, макролиды (эритромицин) и хлорамфеникол оказывают антимикробное действие посредством угнетения синтеза белков, действуя на бактериальные рибосомы.

Аминогликозиды эффективны против грамотрицательной флоры. Аминогликозиды присоединяются к специфическому рецепторному протеину на 30S-субъединице рибосом бактерий, тем самым блокируя нормальную активность инициаторного комплекса образования белка (иРНК + формил-метионин-тРНК). Происходит образование нефункционального белка в результате нарушения считывания информации иРНК на распознающей области рибосомы и включение ошибочных аминокислот в пептид. Далее наблюдается разделение полисом на моносомы, не способные осуществлять синтез белков. Необходимо отметить, что вышеуказанные процессы являются кислородозависимыми, что объясняет устойчивость анаэробов к аминогликозидам. Резистентность, вырабатываемая у микроорганизмов в отношении этой группы антибиотиков, объясняется, во-первых, выработкой микроорганизмами ферментов, разрушающих препарат, во-вторых, исчезновением специфического рецепторного белка на 30S-субъединице рибосомы и, в-третьих, нарушением активного транспорта аминогликозида в клетку, связанным с изменением наружной бактериальной мембраны.

Тетрациклины, так же как аминогликозиды, связываются с 30S-субъединицей микробных рибосом, нарушают связывание аминоацил-тРНК с рибосомально-матричным комплексом, препятствуя включению новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь. Тем самым нарушается синтез белков. Однако это процесс обратимый. Тетрациклины оказывают бактериостатическое действие.

Хлорамфеникол является антибиотиком широкого спектра действия в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий,

Glava 10.qxd 04.02.05 15:02 Page 185

спирохет и некоторых крупных вирусов. Действие хлорамфеникола основано на связывании с 50S-субъединицей рибосом и нарушении включения аминокислот в строящуюся пептидную цепь, что блокирует действие пептидилтрансферазы. Резистентность микроорганизмов к хлорамфениколу может быть связана с выработкой фермента хлорамфеникол-ацетилтрансферазы, способного инактивировать антибиотик. Хлорамфеникол действует бактериостатически.

Макролиды также связываются с 50S-субъединицей рибосом. Синтез белков угнетается на уровне торможения реакции транслокации аминоацильного радикала и нарушения образования инициаторных комплексов. Макролиды могут действовать как бактериостатически, так и бактерицидно. Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) по механизму действия, антибактериальной активности и месту связывания с 50S-субъединицей рибосом сходны с макролидами.

Антимикробное действие ансамицинов (рифамицинов) и мупироцина осуществляется посредством угнетения синтеза нуклеиновых кислот. Мупироцин (псевдомониевая кислота А) является антибиотиком широкого спектра действия для местного применения, получаемым при ферментации *Pseudomonas fluorescens*. К мупироцину чувствительно большинство грамположительных аэробных бактерий, включая метициллиноустойчивые штаммы *S. aureus*. Мупироцин ингибирует изолейцин-т-РНК-синтетазу, тормозя синтез бактериального белка. Он обладает бактериостатическими свойствами в минимальной эффективной концентрации и бактерицидными — при более высоких концентрациях, достигаемых при местном применении.

Сульфаниламиды обладают бактериостатической активностью. Они являются структурными аналогами ПАБК. Механизм их действия представляет собой типичный пример конкурентного антагонизма. Бактериостатический эффект основан на том, что чувствительным к этим препаратам микроорганизмам необходима внеклеточная ПАБК для образования фолиевой кислоты, которая требуется для синтеза пуринов и последующего построения нуклеиновых кислот. Сульфаниламиды могут участвовать в образовании фолиевой кислоты вместо ПАБК, конкурируя за фермент дегидроптероатсинтетазу, что приводит к формированию нефункциональных аналогов фолиевой кислоты. Сульфаниламиды обладают широким спектром действия, эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и патогенных анаэробов, возбудителей газовой гангрены.

Фармакокинетика

Полипептидные антибиотики (бацитрацин и грамицидин) при местном применении обычно не определяются в крови, но их общая суточная доза не должна превышать 200 мг.

Приблизительно 10% накожной дозы клиндамицина абсорбируется.

Аминогликозидный антибиотик гентамицин, в случае его применения в водносмешиваемых формах на больших площадях поврежденной кожи, может обнаруживаться в плазме в концентрации 1—18 мкг/100 мл. Аминогликозиды водорастворимы и выделяются с мочой. Почечная недостаточность может приводить к кумуляции этих антибиотиков.

Полимиксины при местном применении активно связываются с осколками клеток, кислыми фосфолипидами, компонентами гнойного экссудата и эндотоксинами грамотрицательных бактерий. Выведение осуществляется через почки, и в моче могут создаваться высокие концентрации.

При наружном применении мупироцина уровень системной абсорбции активного вещества из мази крайне низок. Мупироцина кальциевая соль плохо всасывается через здоровую кожу, однако проникает через поврежденные кожные покровы. Системно абсорбированный мупироцин быстро метаболизируется в неактивную мониевую кислоту и выводится почками.

Тетрациклиновые антибиотики при местном применении проникают в систем-

Glava 10.qxd 04.02.05 15:02 Page 186

ный кровоток, избирательно накапливаются в костях, печени, селезенке, опухолях и зубах, метаболизму не подвергаются, экскретируются почками и с желчью.

Сульфадиазин серебра (сульфаниламидный препарат) при нанесении на ожоговые раны медленно высвобождается и создает низкие системные концентрации.

Место в терапии

Наружные антибактериальные средства используются для предупреждения инфекции при чистых ранах, раннем лечении инфицированных дерматозов и ран, для снижения колонизации стафилококком слизистых оболочек, дезодорации кожи и для лечения вульгарных угрей.

Препараты полипептидных антибиотиков представляют собой растворы или мази. Применяются часто в комбинации с ГКС при инфекциях кожи, инфицированных ожогах, абсцессах, флегмонах, пролежнях. Следует отметить, что грамицидин эффективен при местном применении только в комбинации с другими антибиотиками: неомицином, полимиксином, бацитрацином.

Полимиксины редко рассматриваются как средства системного введения из-за их слабой способности проникать в ткани и выраженной ото-, нейро- и нефротоксичности. Местно применяют в основном полимиксин М при различных вялотекущих процессах: плохо заживающих ранах, инфицированных ожогах, некротических язвах, пролежнях, абсцессах и других гнойных заболеваниях, вызванных синегнойной палочкой и грамотрицательными микроорганизмами. Мази с содержанием полимиксина В в смеси с бацитрацином или неомицином обычно накладывают на инфицированные поверхности или применяют при повреждениях кожи. Препарат используют в виде р-ра для наружного применения для смачивания тампонов, повязок и для орошений, а также в виде линимента.

При инфекциях кожи применяются также аминогликозиды. Имеется ряд наружных форм неомицина, в т.ч. стерильный порошок для местного применения. Существуют комбинации неомицина с полимиксином, бацитрацином, другими антибиотиками и ГКС. Гентамицин (0,1—0,3%) используют в виде комбинированных мазей и крема. Они назначаются при дерматозах, осложненных вторичной инфекцией, дерматомикозах, кандидозах и бактериальных инфекциях кожи. Однако гентамицин частично инактивируется гнойным экссудатом.

Отдельного внимания заслуживают антибиотики, применяемые для лечения акне. Один из этапов процесса образования акне связан с усиленным размножением анаэробных липофильных комменсалов, *Propionibacterium acnes*, обладающих ферментативной активностью, позволяющей расщеплять триглицериды, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот, способствующих развитию воспалительной реакции. Механизм лечебного действия антибиотиков заключается в ингибирующем действии на пропионибактерии акне и другой флоры. Они также способствуют снижению уровня свободных кислот, подавляют лейкоцитарный хемотаксис, что приводит к ослаблению воспалительной реакции. Чаще всего применяют антибиотики из группы тетрациклинов, линкозаминов и макролидов.

Клиндамицин, антибиотик группы линкозамидов, оказывает благоприятное действие при лечении акне вульгарис. Часто применяется в виде геля. Высокоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов, аэробных кокков (стафилококков), аэробных спорообразующих и неспорообразующих бактерий (коринебактерий), анаэробных спорообразующих бактерий (клостридий), а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов. В связи с этим препарат применяют наружно для лечения вагинозов различной этиологии.

При лечении угревой сыпи рекомендуются также макролиды, в частности эритромицин. Эффективны спиртосодержащие лекарственные формы, комбинированные препараты, содержащие эритромицин и окись цинка или бензоила пероксид. Следует заметить, что бензоила пероксид оказывает кератолити-

Glava 10.qxd 04.02.05 15:02 Page 187

ческое и десквамативное действие и обладает антибактериальной активностью. Препараты, содержащие макролиды, применяют и при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных возбудителями, устойчивыми к пенициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, стрептомицину. Спектр действия включает грамположительные (стафилококки, стрептококки, клостридии, коринебактерии и т.д.) и некоторые грамотрицательные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, спирохеты и т.д.)

Для местного лечения обыкновенных угрей, стрепто- или стафилодермии, фурункулеза, фолликулитов, инфицированных экзем используются два местно действующих тетрациклиновых антибиотика: тетрациклина гидрохлорид на водно-спиртовой основе, содержащий диметил сульфоксид, и меклоциклина сульфосалицилат на кремовой основе. Следует отметить, что широкое использование тетрациклинов для лечения нетяжелых заболеваний привело к развитию устойчивости даже у высокочувствительных видов возбудителей, в т.ч. стрептококков группы А, и стало причиной появления тетрациклиноустойчивых микроорганизмов в качестве возбудителей суперинфекции.

Мупироцин эффективен в терапии импетиго, вызванного *S. aureus* и β-гемолитическим стрептококком группы А. Препараты, содержащие мупироцин, применяются также при бактериальных инфекциях, в т.ч. фолликулите, фурункулезе, вторичных инфекциях кожи.

Хлорамфеникол входит в состав многих наружных лекарственных форм: мазей, линиментов и т.д., которые оказывают противомикробное и противовоспалительное действие.

Относительно сульфаниламидов существует мнение, что аппликация их на кожу, слизистые оболочки и раны нежелательна в связи с невысокой активностью и риском возникновения аллергической сенсибилизации. Исключением могут являться мафенид, применяемый в виде 10% мази на обожженные участки кожи, сульфацетамид в виде 30% р-ра и 10% мази, а также сульфаниламид. Однако применение мафенида, хоть и предотвращает развитие ожогового сепсиса, приводит к суперинфекции грибами и резистентными бактериями, а сульфадиазин серебра вызывает болевые ощущения.

Переносимость, побочные эффекты

Полипептидные антибиотики часто вызывают аллергический контактный дерматит, очень редко — крапивницу.

При применении аминогликозидов часто отмечаются аллергические реакции, протекающие по типу контактной экземы. У больных с обширными поражениями кожных покровов возможно появление системных побочных эффектов вследствие всасывания препарата: поражение вестибулярного и кохлеарного аппаратов, нефротоксические эффекты и блокада нейромышечной проводимости.

При использовании наружных ЛС, содержащих макролиды, мупироцин, практически не возникает побочных эффектов. Очень редко отмечается ощущение жжения, раздражение и сухость кожных покровов. Однако не следует допускать попадания препаратов в глаза и на слизистые оболочки.

Применение тетрациклинов сопровождается временным желтым окрашиванием кожи, которое более заметно у светлокожих пациентов. Также могут наблюдаться диспепсические явления, аллергические реакции, поражение печени и почек, панкреатит, пигментация кожи, слизистых оболочек, зубной эмали у детей, гиповитаминоз, фотосенсибилизация.

Описаны случаи псевдомембранозного колита после местного применения линкозамидов (клиндамицина).

При применении хлорамфеникола помимо аллергических реакций может возникать дерматит.

Сульфаниламиды вызывают различные побочные эффекты, связанные с аллергией. При нанесении мази на ожоговую или инфицированную поверхность наблюдаются жжение и боль.

Glava 10.qxd 04.02.05 15:02 Page 188

Противопоказания

Полипептидные антибиотики противопоказаны при обширных поражениях кожи. **Аминогликозиды** нельзя применять при тяжелых и обширных поражениях кожи и при повышенной чувствительности. Противопоказанием к применению наружных лекарственных форм, содержащих **макролиды**, **мупироцин**, является повышенная чувствительность. **Тетрациклины** нельзя применять при гиперчувствительности, беременности и значительном нарушении функции почек или печени. Для **хлорамфеникола** противопоказаниями являются гиперчувствительность, заболевания органов кроветворения, тяжелая патология печени и почек, псориаз, экзема, лактация (обязателен отказ от грудного вскармливания), детский возраст. **Сульфаниламидные препараты** не рекомендуется применять при токсико-аллергических реакциях, кормлении грудью.

Предостережения

Следует соблюдать осторожность при назначении препаратов в период беременности и лактации, особенно при повышенной вероятности системного всасывания препарата. В случае назначения для профилактики мастита необходимо перед кормлением удалить остатки антибиотика с молочной железы. Необходима осторожность при применении аминогликозидов у больных с ацидозом, тяжелой миастенией и другими заболеваниями нервно-мышечного аппарата. При применении макролидов может возникнуть перекрестная резистентность к другим антибиотикам этой группы, линкозамидам, возможно возникновение повышенной чувствительности к другим макролидам. Локальная аппликация сульфаниламидов на кожу часто приводит к высокому, по сравнению со значимостью терапевтического эффекта, риску возникновения аллергических реакций.

Взаимодействия

В случае системной абсорбции аминогликозидных антибиотиков одновременное назначение с цефалоспоринами повышает риск возникновения нефротоксических эффектов, с фуросемидом, этакриновой кислотой — нефро- и ототоксических эффектов, с миорелаксантами и анестетиками — нарушения нервно-мышечной проводимости. При совместном применении тетрациклиновых антибиотиков и витамина А увеличивается риск развития внутричерепной гипертензии. Не следует назначать препарат, содержащий эритромицин и бензоила пероксид, совместно с другими ЛС для местного лечения угревой сыпи.

Эритромицин, олеандомицин, нистатин, леворин повышают антибактериальную активность хлорамфеникола, бензилпенициллин — снижает ее. Хлорамфеникол несовместим с цитостатиками, сульфаниламидами, производными пиразолона, фенитоином, барбитуратами. Эритромицин в сочетании с цинком гораздо реже вызывает появление резистентных штаммов, чем эритромицин в чистом виде.

Полипептидные антибиотики могут сочетаться друг с другом. Однако они усиливают ото- и нефротоксичность аминогликозидов (канамицина, стрептомицина, тобрамицина, неомицина, гентамицина).

Литература

1. *Бертрам Г., Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. СПб.: Невский Диалект, 2000; 2: 131—564.*
2. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. ООО «Губернская медицина», 2001; 90—155.*
3. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1991.*
4. *Мордовцев В.Н., Кешилева З.Б. Фармакотерапия в дерматологии. Алматы: Казахстан, 1994; 157—169.*
5. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 142—180.*

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 189

Глава 11. Антисептики

Анилиновые красители 190
Окислители 191
Кислоты 193
Галогеносодержащие соединения 195
Препараты, содержащие фенолы ...197
Препараты, содержащие деготь 198
Сера 201
Препараты, содержащие нафталанскую нефть ...202
Препараты цинка 204
Препараты висмута ...206
Соединения тяжелых металлов 208
Четвертично-аммониевые соединения с поверхностной активностью 210

К **антисептическим средствам** относится большая группа ЛС, используемых для лечения инфицированных ран, пораженных микроорганизмами кожных покровов и слизистых оболочек: анилиновые красители, галогеносодержащие соединения, фенолы, кислоты, окислители, препараты серы, дегтя, нефти нафталанской, соединения цинка, висмута, тяжелых металлов.

Эти средства принципиально отличаются от действующих системно химиотерапевтических препаратов отсутствием избирательной токсичности. Большинство антисептиков токсично как для патогенной микрофлоры, так и для клеток хозяина. Они могут использоваться с целью уничтожения микробных популяций в окружающей среде, а также применяться местно, но не системно для подавления возбудителей заболеваний человека.

Противомикробное действие антисептиков в значительной степени зависит от концентрации, температуры и длительности экспозиции. В очень низких концентрациях они могут стимулировать рост бактерий, в более высоких — угнетать его, а в еще более высоких — оказывать на некоторые микроорганизмы бактерицидное действие.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 190

Анилиновые красители

Указатель описаний ЛС

Бриллиантовый зеленый
Метилрозанилиния хлорид[1]**
Метилтиониния хлорид[2]
Этакридин

В дерматологической практике широко применяются следующие анилиновые красители: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, генциановый фиолетовый, этакридин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Красители обладают антисептическим и противовоспалительным действием.

В основе противомикробной активности этакридина лежит вытеснение им водорода из жизненно важных метаболитов бактериальной клетки и способность образовывать труднорастворимые комплексы с кислотными радикалами.

Этот препарат обладает бактерицидной и бактериостатической активностью в отношении грамположительных бактерий, особенно стрепто- и стафилококков, а также противопаразитарными и фотосенсибилизирующими свойствами.

Место в терапии

Красители применяют для обработки кожи при фолликулитах, импетиго, сикозе и других гнойничковых заболеваниях, в случае присоединения вторичной инфекции при различных дерматозах, микротравмах.

Этакридин применяют также при стрепто- и стафилококковых инфекциях, красном плоском лишае, розовом лишае, многоформной экссудативной эритеме.

Переносимость, побочные эффекты

При применении препаратов, содержащих этакридин, может возникнуть дерматит, редко — токсидермия.

Противопоказания

Противопоказанием для применения анилиновых красителей является индивидуальная непереносимость препарата.

[1] ЛС, ранее зарегистрированное в РФ: Генциановый фиолетовый.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Метиленовый синий.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 191

Окислители

Указатель описаний ЛС

Бензоила пероксид 634
Базирон АС 631
Водорода пероксид
Калия перманганат

Противомикробное действие таких антисептических препаратов, как водорода пероксид, бензоила пероксид и калия перманганат, связано с их окисляющими свойствами.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Антисептическое действие калия перманганата и водорода пероксида обусловлено оксидантным эффектом, т.е. при контакте с поврежденной кожей, слизистыми оболочками, при соприкосновении с органическими веществами под влиянием каталазы и пероксидазы эти соединения распадаются с выделением кислорода, в т.ч. атомарного.

При распаде калия перманганата выделяется еще и окись марганца. В результате денатурируются белки и создаются неблагоприятные условия для развития анаэробных микроорганизмов и гнилостной флоры.

При попадании водорода пероксида в рану происходит еще и механическое ее очищение от сгустков крови, гноя, мелких инородных частиц за счет обильного пенообразования.

Бензоила пероксид помимо антисептического оказывает антимикробное действие в отношении *Propionibacterium acnes*. Снижает содержание липидов и жирных кислот.

Фармакокинетика

Описаны фармакокинетические свойства только бензоила пероксида. Известно, что при накожной аппликации препарат практически не всасывается.
Метаболизируется с образованием бензойной кислоты. Экскретируется с мочой.

Место в терапии

Бензоила пероксид применяют в качестве антисептического, кератолитического, антисеборейного и раздражающего средства при юношеских угрях.

Водорода пероксид и калия перманганат применяют в качестве антисептических средств для обработки ран; калия перманганат — для лечения мокнущих дерматитов.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 192

Переносимость, побочные эффекты

При применении бензоила пероксида возможно появление отека, сухости кожи, гиперемии и шелушения, зафиксированы случаи возникновения аллергического контактного дерматита. При использовании водорода пероксида крайне редко возникают аллергические реакции.

Противопоказания

Противопоказанием для применения окислителей является гиперчувствительность.

Предостережения

Ограничением для применения бензоила пероксида является беременность и кормление грудью, т.к. не исключена экскреция с молоком.

Взаимодействия

Калия перманганат химически несовместим с легко окисляющимися органическими соединениями — танином, углем и сахаром. Водорода пероксид разрушается при взаимодействии с солями тяжелых металлов, щелочами.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 193

Кислоты

Указатель описаний ЛС

Азелаиновая кислота 622
Бензойная кислота
Борная кислота
Салициловая кислота 745
Уксусная кислота

Некоторые неорганические кислоты (борная и уксусная) активно применяются в дерматологической практике, т.к. они являются эффективными антимикробными агентами, подсушивают и прижигают ткани. Однако борная кислота, всасываясь, оказывает сильное токсическое действие, что следует учитывать при назначении препарата. Повреждающее действие на ткани уксусной кислоты ограничивает ее использование. Из органических кислот наиболее часто применяются азелаиновая, бензойная и салициловая кислоты

См. главу «Нестероидные противовоспалительные средства».

Механизм действия и фармакологические эффекты

Борная и уксусная кислоты оказывают антибактериальное, противогрибковое, противопаразитарное и вяжущее действие. Ледяная уксусная кислота является прижигающим средством для лечения бородавок и мозолей.

Кислоты коагулируют белки микробной клетки, нарушают проницаемость клеточной оболочки. 2—4% р-р борной кислоты задерживает рост и развитие бактерий, 5% — ингибирует процессы фагоцитоза, 1% уксусная кислота обладает бактерицидным свойством, а 6—8% — и фунгицидным. Препараты, содержащие борную кислоту, оказывают также инсектицидное и раздражающее действие.

Некоторые ЛС для наружного применения, такие, как азелаиновая кислота, совмещают в себе сразу несколько фармакологических свойств. В частности, азелаиновая кислота действует как кератолитическое, противовоспалительное средство, а также обладает бактериостатическим эффектом в отношении *Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis.* Механизм действия азелаиновой кислоты связан с непосредственным воздействием на процесс кератинизации при образовании кератинфламент-агрегирующих протеинов. Препарат уменьшает фракцию свободных жирных кислот, тормозит пролиферацию кератиноцитов и рост аномальных меланоцитов в стенках волосяного фолликула, а также подавляет синтез клеточных белков патогенных микроорганизмов, уменьшая их размножение в сальных железах и на поверхности кожи.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 194

Фармакокинетика

Борная кислота хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки, особенно у детей раннего возраста, может накапливаться в тканях, медленно выводится из организма — около 50% экскретируется с мочой за 12 ч, остаток выводится в течение 5—7 дней. При повторных применениях кумулирует.

Азелаиновая кислота при нанесении на кожу проникает в эпидермис и дерму, небольшое количество попадает в системный кровоток. В печени препарат подвергается микросомальному окислению с образованием дикарбоновых кислот. Экскретируется с мочой, в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Место в терапии

Борная кислота в виде мази может применяться при педикулезе. 3% р-ром пользуются для примочек при мокнущей экземе, дерматитах, 0,5—3% спиртовые р-ры применяются для обработки пораженных участков при пиодермии, экземе, опрелостях. 10% р-р в глицерине используется при опрелостях и кольпитах. Борная кислота входит в состав ряда комбинированных препаратов.

Азелаиновая кислота обладает антикомедогенными свойствами и применяется в основном для лечения акне и при патологической гиперпигментации. Препараты, содержащие цинка пиритионат, применяются для лечения разноцветного лишая и себорейного дерматита, вызванных *Pityrosporum*, псориза, нейродермита и т.д.

Переносимость, побочные эффекты

При использовании борной кислоты, особенно при передозировке, длительном применении и нарушении функций почек возможно возникновение острых и хронических токсических реакций (тошноты, рвоты, диареи, кожной сыпи, десквамации эпителия, головной боли, спутанности сознания, судорог, олигурии, в редких случаях — шокового состояния). Применение ледяной уксусной кислоты для прижигания очень болезненно и оставляет глубокие рубцы.

Применение препаратов, содержащих азелаиновую кислоту, обычно не сопровождается побочными эффектами (очень редко возникает ощущение жжения).

Противопоказания

Применение борной кислоты противопоказано больным с нарушением функции почек, кормящим матерям для обработки молочных желез, детям (особенно новорожденным), беременным и лицам с индивидуальной непереносимостью, а также при поражении обширных участков кожи. Так как борная кислота хорошо всасывается при попадании на слизистые оболочки, не рекомендуется промывать ею полости. Описаны случаи летального исхода при передозировке.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 195

Галогеносодержащие соединения

Указатель описаний ЛС

Йод
Повидон-йод

Галогеносодержащие антисептики представлены препаратами йода. Их активность пропорциональна способности отщеплять элементарный йод.

Следует отметить, что препараты йода обладают широким спектром противомикробного действия, они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, простейших.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия одного из антисептических препаратов, содержащих йод (йодицерина), принципиально отличается от механизма действия других антисептических средств и сводится к следующему: стабильной сольватации катиона йода. У препарата отсутствует концентрационный эффект (накопление в месте нанесения), поэтому следующим этапом идет активный транспорт в ткани, десольвация катиона йода и, как следствие, активное действие на мишени (бактерии и вирусы).

Бактерицидный эффект повидон-йода также обусловлен активным йодом, высвобождающимся из комплекса с поливинилпирролидоном. Йод связывается с аминогруппами клеточных белков и образует йодамины, вызывая при этом коагуляцию белков и гибель клеток.

Место в терапии

Препараты, содержащие активный йод, обладают широким спектром антибактериального действия в отношении стафилококков, стрептококков, пневмококков, эшерихий, грибов, простейших, вирусов и т.д.

Препараты йода применяются в дерматологии и венерологии при микробных и вирусных дерматитах, пиодермии, герпесе губ и кожи, трихомониазе, гонорее. Они быстро и полностью уничтожают местную инфекцию, сокращают сроки и улучшают результаты лечения.

Применяются также для дезинфекции кожи и слизистых оболочек перед операциями, для обработки асептических ран, при бактериальных и грибковых инфекциях.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 196

Переносимость, побочные эффекты

У лиц с повышенной чувствительностью к препаратам, содержащим йод, могут возникнуть аллергические реакции.

Противопоказания

Препараты йода противопоказаны больным с индивидуальной непереносимостью йода, при беременности, тяжелых поражениях печени и почек. Повидон-йод противопоказан при гипертиреозе, аденоме щитовидной железы, дерматите, перед лечением радиоактивным йодом, а также при терапии гиперфункции щитовидной железы, у детей, с 3-го мес беременности.

Взаимодействия

Препараты йода нельзя применять совместно с препаратами, химически взаимодействующими с йодом.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 197

Препараты, содержащие фенолы

Указатель описаний ЛС

Резорцинол

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты, содержащие фенолы (резорцинол) в малых концентрациях (2—5%), действуют кератопластически, в больших (10—20%) — кератолитически и прижигающе.

Резорцинол обладает противовоспалительным, антисептическим, противозудным, вяжущим, местноанестезирующим действием. Уменьшает чувствительность кожи к свету. Коагулирует белки. Вызывает гибель вегетативных форм микроорганизмов, на споры оказывает слабое действие.

Переносимость, побочные эффекты

Дерматиты, некроз тканей при высоких концентрациях препарата.

От применения больших доз может наблюдаться интоксикация: общая слабость, головокружение, расстройство дыхания, коллапс.

Противопоказания

Обширные поражения кожи и слизистых оболочек, нарушение целостности кожных покровов.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 198

Препараты, содержащие деготь

Указатель описаний ЛС

Березовый деготь
Деготь каменноугольный очищенный

Березовый деготь — продукт сухой перегонки наружной части коры березы. Каменноугольный деготь образуется при получении кокса и газа из каменного угля. Представляет собой густую маслянистую жидкость черного цвета со специфическим запахом. Деготь оказывает антисептическое, кератолитическое, антипаразитарное, высушивающее, а также противовоспалительное и противозудное действие. Необходимо обратить внимание на то, что в состав дегтя входит канцерогенное вещество — бензапирен. Наибольшее его количество наблюдается в каменноугольном дегте, имеются данные о его мутагенном эффекте. Поэтому в дерматологической практике рекомендуется использовать ЛС, содержащие деготь березовый.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Лечебный эффект березового дегтя, входящего в состав многих ЛС, применяемых в дерматологии, может рассматриваться не только как результат местного действия (улучшение кровоснабжения тканей, стимулирование регенерации эпидермиса, усиление процессов ороговения и др.), но и как следствие рефлекторных реакций, возникающих при раздражении рецепторов кожи. Раздражение рецепторов кожи и подкожных образований сопровождается стимуляцией образования и высвобождения энкефалинов, эндорфинов, динорфинов и пептидов, играющих важную роль в регуляции болевых ощущений, проницаемости сосудов и других процессов. Под влиянием препаратов, содержащих деготь, высвобождается ряд других эндогенных физиологически активных соединений (гистамин, кинины и др.), стимулирующих иммунологические процессы, влияющие на свертываемость крови. Следует отметить, что деготь и его продукты вызывают как независимые от кислорода, так и фотодинамические реакции. При первом типе реакции под влиянием длинноволнового УФ-облучения происходит ковалентная фотоконъюгация светоактивных препаратов дегтя и ДНК. Как и УФ-лучи, в т.ч. длинноволновые, деготь тормозит экспрессию Ca^{2+}-, Mg^{2+}-зависимой АТФ-азы на поверхности клеток Лангерганса.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 199

Фармакокинетика

Березовый деготь содержит фенолы, бензол, толуол, крезолы, гваякол, органические кислоты, смолистые вещества. Фармакокинетика этих компонентов досконально не изучена, однако известно, что все они хорошо проникают через кожу и слизистые оболочки, накапливаются в органах и тканях, медленно выводятся из организма. Обладают способность кумулировать.

Место в терапии

Препараты дегтя применяют для лечения псориаза в концентрации 5—10% (в комбинации с трихлорэтиламином, салициловой кислотой), на ограниченные очаги поражения с выраженной инфильтрацией — 15—20%. Эффективны также дегтярные ванны. Свойство дегтя повышать фоточувствительность кожи используется для комбинированной терапии в сочетании с УФ-лучами по методу H. Goeckermann и его вариантами. Эффект метода не связан с фототоксической реакцией, т.к. используется спектр поглощения 340—430 нм.

Препараты дегтя используются также для лечения больных экземой в виде мазей и паст в концентрации 0,25—2%, а при хорошей переносимости концентрацию дегтя увеличивают до 5—15%. На ограниченные очаги поражения у больных с хронической экземой рекомендуется применять чистый деготь или 25—30% дегтярную мазь. При подростковой экземе назначают препараты для наружного применения, содержащие помимо дегтя тальк, крахмал и глицерин. Для лечения грибковых заболеваний и пиодермитов назначаются комбинации дегтя с нафталанской нефтью, салициловой кислотой, серой, борной кислотой. Кроме того, препараты дегтя применяются при чесотке, а в смеси с нафталанной пастой (10—50%) — при нейродермите и различных формах экземы. Рекомендуется применять препараты дегтя (2—10%) также при себорее волосистой части головы и себорейном облысении. Особенно это актуально при непереносимости серы.

Переносимость, побочные эффекты

При всасывании дегтя возможно поражение почек (протеинурия, цилиндрурия, гематурия), первым признаком которого является темно-зеленое окрашивание мочи, симптомы общей интоксикации (головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры).

Противопоказания

Не следует назначать препараты, содержащие деготь, при заболеваниях почек, беременности, в острой стадии экземы, дерматита, прогрессирующей стадии псориаза, особенно при наличии выраженного экссудативного компонента, при фолликулитах.

Предостережения

Препараты, содержащие деготь, не следует применять длительно и в повышенной концентрации (более 5—8%), особенно это касается детей и лиц с тонкой кожей, т.к. возможны аллергические реакции, обострение процесса у больных экземой. Добавление к дегтярным мазям 5—10% глицерина улучшает переносимость дегтя, но не избавляет от акнеиформных высыпаний, особенно у лиц с повышенной волосатостью и больных, страдающих себореей. Деготь повышает чувствительность кожи к УФ-лучам, поэтому во избежание ожога лечащиеся дегтярными препаратами не должны длительно находиться на солнце, т.к. это приводит к возникновению дегтярного меланоза, нередко сочетающегося с акнеиформными, верруциформными изменениями. Так как деготь содержит канцерогенное вещество — бензапирен, необходимо осуществлять тщательный контроль за состоянием здоровья пациентов.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 200

Взаимодействия

Одновременное использование сульфаниламидов, производных фенотиазина и препаратов, содержащих деготь, приводит к повышению фоточувствительности кожи. Канцерогенное действие дегтя и УФ-лучей усиливается.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 201

Сера

Указатель описаний ЛС

Сера

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты, содержащие серу в концентрациях до 10%, оказывают рассасывающее, противовоспалительное, противозудное, кератопластическое действие, в концентрациях выше 10% — высушивающее, отшелушивающее, раздражающее и кератолитическое действие.

Сера активно взаимодействует с органическими веществами с образованием сульфидов и пентатиновой кислоты, оказывающих противомикробное и противопаразитарное действие.

Место в терапии

Препараты, содержащие серу, применяют при псориазе, чесотке, экземе, дерматитах, нейродермитах, облысении, отрубевидном лишае, трихофитии, микроспории, розацеа, обыкновенных и розовых угрях.

Сера входит в состав многих мазей, паст, болтушек в комбинации с нефтью нафталанской, ихтиолом, цинком и т.д.

Переносимость, побочные эффекты

В высоких концентрациях препараты серы высушивают кожу, вызывают дерматит.

Противопоказания

Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату.

Взаимодействия

Препараты серы несовместимы с перекисью водорода, ртутью, висмутом, свинцом, перманганатом калия.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 202

Препараты, содержащие нафталанскую нефть

Указатель описаний ЛС

Нафталанская нефть

Нафталанская нефть представляет собой смесь углеводородов и смол. Содержит серу, фенол, магний, гормоноподобные вещества. В дерматологической практике применяется в виде мази нафталанной, линимента нафталанской нефти, а также входит в состав многих комбинированных препаратов: пасты борно-цинко-нафталанной, мази серно-нафталанной, мази серно-цинко-нафталанной и т.д.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты нафталанской нефти обладают противовоспалительным, рассасывающим, дезинфицирующим, противозудным, отшелушивающим и стимулирующим репарацию свойствами. В малых концентрациях оказывают кератопластическое, в более высоких (5—10%) — отшелушивающее действие. Подавляют чувствительность периферических нервных окончаний и тем самым оказывают болеутоляющее действие. Нафталан также угнетает функцию волосяных сосочков, вследствие чего тормозится рост волос.

Место в терапии

Препараты нафталанской нефти широко применяются в дерматологии (в т.ч. как основа) при псориазе, экземе, нейродермите, себорее, розовом лишае, фурункулезе, сикозе, пиодермии, крапивнице, кожном зуде, ранах, пролежнях, торпидных язвах, чесотке (вместе с серой) и других дерматозах. Присыпки с нафталаном в концентрации 2—5% рекомендуется применять как кератопластические средства при зудящих дерматозах, дерматитах, розовом лишае без выраженных острых воспалительных явлений и склонности к мокнутию. При псориазе в качестве отшелушивающих средств используют 10—30% нафталановые мази и пасты (в комбинации с ихтиолом, цинком или салициловой кислотой). Комбинированные пасты и мази, содержащие помимо нафталана деготь, серу, анестезин, окись цинка, широко применяют для лечения больных экземой и нейродермитом. Сначала используют менее концентрированные (5—10%) пасты, затем, при хорошей переносимости, — 30% пасту

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 203

(комбинированную с окисью цинка), затем еще более концентрированную нафталанную мазь. Эпиляционные свойства нафталана используются для лечения псориаза волосистой части головы. Эмульсии нафталана, а также 15—20% нафталанные мази применяют для лечения ран, пролежней, торпидных язв.

Переносимость, побочные эффекты

При повышенной чувствительности к препаратам нафталанской нефти может наблюдаться обострение основного заболевания. Встречаются также фолликулиты и избыточная сухость кожи.

Противопоказания

Препараты нафталанской нефти не следует назначать на обширные участки кожи при заболеваниях почек, геморрагическом синдроме и выраженной анемии.

Предостережения

Так как нафталан повышает всасываемость включенных в него как основа лекарственных препаратов, следует учитывать эту особенность в детской практике для профилактики интоксикации, например салициловой кислотой. При склонности к выпадению волос у пациентов, не следует назначать препарат нафталанской нефти для лечения дерматомикозов волосистой части головы, т.к. нафталан тормозит рост волос.

Взаимодействия

Нафталанская нефть резко повышает всасываемость ЛС, поэтому ее часто используют как основу. Инактивирует пенициллин.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 204

Препараты цинка

Указатель описаний ЛС

Цинка гиалуронат
Цинка глюконат
Цинка оксид
Пиритион цинк 732
Скин-кап 747
Цинка сульфат

Биологическое значение цинка определяется тем, что он входит в состав ряда ферментов: карбоангидразы, карбоксипептидазы, глютаматдегидрогеназы, алкогольдегидрогеназы и др. В дерматологической практике используется несколько соединений: цинка окись, цинка сульфат, цинка гиалуронат, цинка глюконат, пиритион цинк. Особое внимание следует обратить на гиалуронат цинка. За счет восполнения в коже дефицита гиалуроновой кислоты, поддерживающей регенеративные процессы в коже, этот препарат помимо антисептического действия обладает мощным регенерирующим и ранозаживляющим эффектом.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Антимикробная активность препаратов цинка является следствием коагуляции белков микроорганизмов. Спектр антимикробной активности включает штаммы золотистого стафилококка, стрептококка, кишечной и синегнойной палочек (гиалуронат цинка). Применение препаратов цинка уменьшает вероятность суперинфекций, стимулирует фагоцитоз. Повышение концентрации гиалуроновой кислоты в месте аппликации ведет к активизации гранулоцитов и макрофагов, усилению миграции фибробластов и эндотелиальных клеток в пораженную область, индуцирует пролиферацию фибробластов и эпителиоцитов, ускоряет включение коллагена, что приводит к ускорению процессов тканевой регенерации. Цинка сульфат в микродозах стимулирует ряд ферментных систем — щелочную фосфатазу, ангиотензинпревращающий фермент, алкогольдегидрогеназу, карбоангидразу и т.д. Ионы цинка коагулируют белки с образованием альбуминатов, тем самым оказывая вяжущее и подсушивающее действие.

Противомикробное, а также противогрибковое и противопсориатическое действие оказывает цинка пиритионат. Препарат обладает бактериостатическим и фунгистатическим эффектами в отношении *Pityrosporum* и некоторых других грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий (синегнойной и кишечной палочек, стафилококков, стрептококков), вызывает избирательный цитостаз в стадии гиперпролиферации.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 205

Фармакокинетика

Отмечается крайне низкая системная абсорбция всех препаратов цинка при наружном применении.

Пиритион цинк при накожной аппликации проникает в системный кровоток в незначительных количествах и не оказывает системного действия, однако имеется тенденция к накоплению препарата в эпидермисе.

Место в терапии

Препараты цинка применяются в виде р-ров, мазей, паст и линиментов в качестве антисептических, вяжущих, подсушивающих, регенерирующих и ранозаживляющих средств при дерматитах, гнездной алопеции, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Цинка гиалуронат широко применяется в дерматологической практике для лечения плохо заживающих инфицированных ран, трофических язв и юношеских угрей. Цинка окись входит в состав комбинированных препаратов — мази цинково-нафталановой с анестезином, пасты салицилово-цинковой, взвесей, присыпок, а также применяется в форме линимента и мази. Цинка ацетат входит в состав комбинированного препарата, применяемого для лечения угрей.

Переносимость, побочные эффекты

При применении препаратов цинка возможны аллергические реакции, ощущения жжения и стягивания кожи.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Взаимодействия

Цинка сульфат несовместим в р-рах с протарголом и колларголом, т.к. коагулирует белки; образует плохо растворимые соединения с солями серебра, свинца, ихтиолом и цитралем; образует гидрат окиси цинка с щелочно-реагирующими веществами. Не рекомендуется сочетать препараты, содержащие пиритион цинк, с ГКС.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 206

Препараты висмута

Указатель описаний ЛС

Висмута окись
Висмута субгаллат
Висмута субнитрат
Висмута трибромфенолят основной

Соли висмута выгодно отличаются от солей других металлов тем, что наряду с антисептическим эффектом вызывают хороший эпителизирующий эффект не только при поверхностных, но и при глубоких язвах.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты висмута инактивируют жизненно необходимые ферменты клеток.

В низких концентрациях соли висмута блокируют сульфгидрильные группы ферментов микроорганизмов, обнаруживая тем самым антисептический эффект.

В более высоких концентрациях они денатурируют белки с образованием альбуминатов, в результате чего на поверхности ткани образуется пленка, предохраняющая окончания чувствительных нервов от раздражения, уменьшается чувство боли. Препараты висмута вызывают местное сужение сосудов, понижают их проницаемость, снижают экссудацию, что ведет к уменьшению интенсивности воспаления.

Фармакокинетика

Соли висмута незначительно всасываются с поверхности аппликации. Резорбированная часть интенсивно распределяется в тканях. Некоторое количество удерживается в костях и соединительной ткани (висмут способен кумулировать, вызывая интоксикационный синдром). Соли висмута выделяются в основном с мочой.

Место в терапии

Препараты висмута, включающие висмута трибромфенолят основной с окисью висмута, висмута субнитрат, висмута субгаллат, обладают антисептическими, противопаразитарными свойствами, оказывают адсорбирующее, высушивающее, эпителизирующее и вяжущее действие. Входят в состав многих наружных ЛС для лечения экземы, дерматита, буллезных дерматитов, эрозивно-язвенных процессов, интертриго, пузырькового лишая.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 207

Переносимость, побочные эффекты

Возможно легкое, быстро проходящее жжение, иногда обострение процесса, в частности возникновение дерматита по экзематозному типу.

Противопоказания

Противопоказанием для применения препаратов висмута является повышенная чувствительность к препаратам.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 208

Соединения тяжелых металлов

Указатель описаний ЛС

Окись ртути
Серебра нитрат
Сульфатиазол серебра
Аргосульфан 629

В качестве антисептических ЛС используют соединения тяжелых металлов — ртути и серебра.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Так же как препараты висмута, соли тяжелых металлов связывают сульфгидрильные и карбоксильные группы, вызывая денатурацию белка. Препараты оказывают вяжущее, противовоспалительное, противомикробное и акнеицидное действие. Сульфатиазол серебра активен в отношении грамотрицательных бактерий, блокирует синтез фолиевой кислоты в микробной клетке.

Фармакокинетика

Сульфатиазол серебра практически не всасывается с места аппликации. Низкая растворимость и резорбция обеспечивают постоянную концентрацию в ране и практически — отсутствие системных проявлений токсичности.

Окись ртути — действующее вещество ртутной желтой мази, обладает несравнимо большей степенью всасываемости, о чем говорят серьезные токсические эффекты.

Место в терапии

Препараты серебра назначают при ожогах всех степеней, пролежнях, эрозиях, избыточных грануляциях, трещинах. Окись ртути применяется в виде мази. Обладает помимо противомикробного и противовоспалительного свойств кератопластическим и рассасывающим действием. Часто назначается в комбинации с другими препаратами, в частности с ихтиолом, при сикозе. Применяют также для лечения пиококковых заболеваний, себорейной экземе, инфицированных дерматозах.

Переносимость, побочные эффекты

При применении препаратов, содержащих соли серебра, зафиксированы случаи возникновения лейкопении

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 209

и аллергических кожных реакций. Препараты, содержащие ртуть, отличаются большей токсичностью. При повышенной чувствительности могут наблюдаться дерматиты, васкулиты, реакции типа отека Квинке, уртикарная, коревидная, скарлатиноподобная сыпь, увеличение лимфатических узлов. При длительном применении может развиться гингивит, стоматит, интоксикация с поражением почек.

Противопоказания

Противопоказанием для применения препаратов, содержащих сульфатиазол серебра, являются гиперчувствительность к сульфаниламидам, грудной возраст и врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за риска возникновения гемолиза. Окись ртути нельзя применять при индивидуальной непереносимости препарата, беременности, пиодермии и склонности к экзематизации.

Предостережения

С осторожностью следует назначать желтую ртутную мазь детям до 5 лет, пациентам, страдающим желудочно-кишечными расстройствами, стоматитом и болезнями почек. Препараты, содержащие сульфатиазол серебра, следует осторожно назначать больным с обширными ожогами, сопутствующими нарушениями функции печени, почек, находящимся в состоянии шока. Применение при беременности и кормлении грудью допускается, только если поверхность ожога не превышает 20% поверхности тела, а терапевтическая польза больше, чем риск для плода.

Взаимодействия

Серебра нитрат разлагается при взаимодействии с органическими веществами. И серебра нитрат, и окись ртути с галогенами образуют осадок.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 210

Четвертично-аммониевые соединения с поверхностной активностью

Указатель описаний ЛС

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмонида хлорида моногидрат

Мирамистин 720

Механизм действия и фармакологические эффекты

Обладают выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

Фармакокинетика

Не обладают способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки.

Место в терапии

Профилактика инфицирования ран и ожогов, профилактика и лечение нагноений. Индивидуальная профилактика заболеваний, передаваемых половым путем.

Переносимость, побочные эффекты

В отдельных случаях в месте введения может возникнуть чувство легкого жжения, которое проходит самостоятельно через 15—20 с и не требует отмены препарата. Аллергические реакции.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость препарата.

Литература

1. *Бертрам Г., Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. СПб.: Невский Диалект, 2000; 2: 131—564.*
2. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. ООО «Губернская медицина», 2001; 90—155.*

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 211

3. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1991.*
4. *Мордовцев В.Н., Кешилева З.Б. Фармакотерапия в дерматологии. Алматы: Казахстан, 1994; 157—169.*
5. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 142—180.*
6. *Lansdown A.B.G. Zinc in the healing wound. Lancet. 1996; 347 (9003): 706—707.*

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 212

Глава 12. Противопаразитарные средства

Указатель описаний ЛС

Средства для лечения педикулеза
Бензилбензоат 633
Гексахлороциклогексан*
Линдан*
Деготь
Малатион
Малатион/перметрин/пиперонила бутоксид
Пара-плюс 726
Перметрин 729
Пиперонила бутоксид*
Пиретрума экстракт/пиперонила бутоксид
Спрей-пакс 748
Сера
Тетраметрин
Фенотрин

Средства для лечения чесотки
Бензилбензоат 633
Кротамитон**
Линдан*
Натрия тиосульфат 723
Сера
Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид
А-пар 628
Спрегаль 747

В дерматологической практике встречаются заболевания — **дерматозоонозы**, вызываемые кожными паразитами, чаще всего вшами (головными и лобковыми) и клещами. Традиционно для лечения подобных заболеваний применялась сера. Она не раздражает кожные покровы, но неприятна для использования, т.к. сильно пачкается и обладает неприятным запахом. В последнее время серу вытеснили из дерматологической практики более эффективные и эстетичные противопаразитарные препараты. Однако сера остается альтернативным средством для применения у детей и беременных женщин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Основным требованием к противопаразитарным препаратам является избирательность токсического действия. Препарат должен губительно воздействовать на кожного паразита, по возможности не оказывая токсического действия на человека. Существует несколько **главных механизмов действия противопаразитарных препаратов из группы инсектицидов**:

- нейротоксическое действие на половозрелые особи и личинки за счет нарушения катионного обмена в мембранах нервных клеток насекомых. К таким нейротоксичным ядам относятся эсдепаллетрин и фенотрин, содержащий препарат экстракта пиретрума пиретрин;
- противопаразитарное действие, обусловленное нарушением ионной проницаемости натриевых каналов, торможением процессов поляризации (реполяризации) мембраны нервной клетки насекомого, что приводит к парализующему эффекту. Активность перметрина выражена в отношении вшей, блох и клещей за счет угнетения развития личинок, гнид и половозрелых особей. Терапевтический эффект после однократного применения сохраняется 2—6 нед;
- блокада детоксикационных ферментов, выделяемых насекомыми. Подобным действием обладает пиперонила бутоксид, действующий как синергист эсдепалетрина и пиретрина;
- противочесоточная активность натрия тиосульфата обусловлена способностью распадаться в кислой среде с образованием серы и сернистого ангидрида.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 213

Сера превращается в оксиды и пентатионовую кислоту, оказывающие парализующее действие на клещей. То же действие оказывают серная мазь и полисульфидный линимент;

- образование ковалентной связи с холинэстеразой, что приводит к ингибированию разрушения ею ацетилхолина. Гниды, вши и чесоточный клещ гибнут в результате отравления ацетилхолином. Так действует малатион. Кротамитон и бензилбензоат, вызывая гибель чесоточного клеща, одновременно снижают возбудимость рецепторов в глубоких слоях кожи.

Фармакокинетика

Перметрин примерно на 2% абсорбируется при накожной аппликации. Препарат попадает в системный кровоток и метаболизируется (гидролизуется) до неактивных метаболитов. Экскретируется с мочой.

Эсдепалетрин после наружного применения проникает в системный кровоток в течение 1 ч. Через 24 ч концентрация минимальна и через 48 ч следов препарата не определяется.

Пиперонила бутоксид при нанесении на кожные покровы обнаруживается в крови пациента через 2 ч после аппликации. В течение суток препарат почти полностью выводится из организма.

Бензилбензоат и **кротамитон** проходят верхние слои эпидермиса, не всасываясь в системный кровоток.

Малатион, **кротамитон** и **бензилбензоат**, проходя хитиновый покров насекомых, накапливаются в теле паразита в токсических концентрациях.

Около 10% **гексохлороциклогексана** абсорбируется при нанесении лосьона. Максимальная концентрация в крови регистрируется через 5—6 ч. Препарат продолжительное время циркулирует в организме, $T_{1/2}$ составляет 24 ч. Гексохлороциклогексан липофилен и накапливается в тканях, богатых жирами, включая мозг.

Фармакокинетика остальных противопаразитарных препаратов, применяемых в дерматологической практике, не изучена, т.к. их экспозиция кратковременна или препараты не проникают в системный кровоток.

Место в терапии

Для лечения **педикулеза** применяются бензилбензоат, гексахлороциклогексан, линдан, деготь, малатион, перметрин, пиперонила бутоксид, сера, тетраметрин, фенотрин. Для лечения **чесотки** — бензилбензоат, кротамитон, линдан, натрия тиосульфат, пиперонила бутоксид, сера, эсдепалетрин. Все противопаразитарные препараты предназначены для наружного применения. Они выпускаются в виде кремов, мазей, лосьонов, аэрозолей и шампуней. Эсдепалетрин и экстракт пиретрума часто комбинируют с пиперонила бутоксидом, т.к. последний, являясь синергистом, усиливает их действие.

Эсдепалетрин, бензилбензоат, натрия тиосульфат втирают в места излюбленной локализации чесоточного клеща. При осложнении чесотки гнойничковой инфекцией их рекомендуется не втирать, а лишь смазывать ими кожу. Независимо от используемого препарата и метода терапии, противочесоточным препаратом обрабатывают весь кожный покров.

Бензилбензоат применяют в виде 20% (10% у детей до 3 лет) водно-мыльной суспензии или мази. Курс лечения длится 4—5 дней (мазь и эмульсия соответственно). Длительность терапии объясняется тем, что при однократном применении лекарственной формы, содержащей бензилбензоат, поражаются подвижные стадии развития клеща (самки, самцы, нимфы, личинки) и яйца с эмбрионами, а небольшая часть личинок в яйцевых оболочках, готовых к вылуплению, остается неповрежденной. Вылупившиеся личинки становятся доступными только через 1,5—2,5 сут.

Натрия тиосульфат применяют в виде 60% р-ра совместно с 6% р-ром соляной кислоты (метод Демьяновича). Курс лечения продолжается 3 дня.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 214

При наличии инфильтрации кожи в местах поражения рекомендуют применять противочесоточные мази, содержащие серу. Курс лечения 15—33% серной мазью продолжается 4 дня, полисульфидным линиментом — 7 дней.

Кротамитон применяют в виде 10% крема, лосьона или мази в течение 2 сут.

Фенотрин, малатион и перметрин в виде шампуней, гексахлороциклогексан в виде шампуня, крема и лосьона, а также 20% бензилбензоат применяют при головном и лобковом педикулезе. При лобковом педикулезе эффективны также 5—10% серная и дегтярная мази.

Переносимость, побочные эффекты

При применении перметрина могут возникнуть ощущения жжения, покалывания или пощипывания, онемения, усиление зуда, эритема, аллергические реакции (отечность, кожные высыпания). Аллергические реакции могут развиться при применении кротамитона и очень редко — малатиона. Малатион вообще хорошо переносится, его можно назначать и взрослым и детям, причем лосьоны действуют более продолжительное время.

Вероятность появления системных побочных эффектов при наружном применении гексахлороциклогексана у взрослых пациентов минимальна, тем не менее возможно локальное раздражение.

При использовании препаратов, содержащих фенотрин, часто возникают кожный зуд и эритема.

Лечение препаратами серы сопряжено с неудобствами, связанными с неприятным запахом.

Противопоказания

Перметрин противопоказан при гиперчувствительности к синтетическим пиретроидам, лекарственным растениям (хризантемам), содержащим пиретрины, беременности и кормлении грудью. Фенотрин не рекомендуется применять для лечения детей до 2,5 лет.

Не рекомендуется применение гексахлороциклогексана у детей и беременных женщин.

Все противопаразитарные препараты нельзя назначать при гиперчувствительности к ним.

Предостережения

При применении противопаразитарных препаратов необходимо избегать попадания на слизистые оболочки рта, носа, половых органов, в глаза.

Кротамитон не рекомендуется назначать при экссудативных дерматитах, его нельзя наносить на поврежденную кожу и мокнущие поверхности.

При беременности можно назначать только серосодержащие противопаразитарные препараты и кротамитон (по строгим показаниям).

Литература

1. *Бертрам Г., Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. СПб.: Невский Диалект, 2000; 2: 131—564.*
2. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. М.: ООО «Губернская медицина», 2001.*
3. *Левков А.А. К экспериментальному обоснованию лечения скабиеса и педикулеза бензилбензоатом. Вестн. дерматологии, 1980; 12: 28—31.*
4. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 142—180.*
5. *Студницин А.А., Романенко Г.Ф. Чесотка (клиника, эпидемиология, профилактика, лечение). Вестн. дерматологии, 1981; 9: 29—34.*

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 215

Глава 13. Витамины

Указатель описаний ЛС

Аскорбиновая кислота
Витамин H[1]**
Витамин E 641
Декспантенол
Колекальциферол
Никотинамид
Никотиновая кислота
Пантотеновая кислота
Пиридоксин
Рибофлавин
Тиамин
Эргокальциферол

В настоящее время витаминные препараты находят все более широкое применение в терапии различных заболеваний для коррекции функциональных нарушений и повышения резервных возможностей организма.

На фармацевтическом рынке России присутствует огромное количество не только монопрепаратов, но и комплексов витаминов, которые значительно различаются между собой как по качественному, так и по количественному составу, а также по форме выпуска.

Витаминные препараты можно классифицировать следующим образом.

- **Однокомпонентные:**
  - — водорастворимые: аскорбиновая кислота, бензафлавин, бенфотиамин, гидроксокобаламин, декспантенол, дигидрокверцетин, кальция пангамат, кальция пантотенат, кальция фолинат, кодекарбоксилаза, кокарбоксилаза, магния оротат, метилметионинсульфоний, монофосфотиамин, никотинамид, никотиновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, рутозид, тиамин, троксерутин, флавинаденина динуклеотид, фолиевая кислота, цианокобаламин;
  - — жирорастворимые: альфакальцидол, витамин Е, дигидротахистерол, диоксивит, кальцитриол, колекальциферол, ретинол, фитоменадион, эргокальциферол.
- **Многокомпонентные:**
  - — комплексы водорастворимых витаминов: аскорутин и др.;
  - — комплексы жирорастворимых витаминов: ретинол/витамин Е;
  - — комплексы водо- и жирорастворимых витаминов: поливитаминные препараты.
- **Витаминные препараты, содержащие макро- и (или) микроэлементы:**
  - — комплексы витаминов с макроэлементами;
  - — комплексы витаминов с микроэлементами;
  - — комплексы витаминов с макро- и микроэлементами.
- **Витаминные препараты с компонентами растительного происхождения:**
  - — комплексы водо- и жирорастворимых витаминов с компонентами растительного происхождения;
  - — комплексы водо- и жирорастворимых витаминов с микроэлементами и компонентами растительного происхождения.

[1] ЛС, ранее зарегистрированное в РФ: Биотин.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 216

- **Фитопрепараты с высоким содержанием витаминов:**
  - — *Ribis nigri fructus* (смородины черной плоды);
  - — *Rosae fructus* (плоды шиповника).

Механизм действия и фармакологические эффекты

В организме человека постоянно происходят многочисленные биохимические реакции, в ходе которых расщепляются молекулы питательных веществ, запасается и преобразуется химическая энергия, а из простых молекул-предшественников формируются сложные макромолекулы, создающие структуру клеток. В качестве катализаторов этих реакций существуют ферментные системы. Витамины выполняют специфические биохимические функции в организме человека. В состав двухкомпонентных энзимов, катализирующих обменные процессы в человеческом организме, входят белковая (апоэнзим) и небелковая (коэнзим) составляющие. Число коэнзимов не очень велико, т.к. каждый из них участвует в составе нескольких энзимов. Среди коэнзимов выделяют 2 группы: производные витаминов и нуклеотидов. Некоторые витамины сами являются коэнзимами, некоторые становятся ими, подвергаясь изменениям. Наиболее важными коэнзимами являются ПФ, КоА, ТПФ, тетрагидрофолат. Биохимические функции витаминов в организме человека, применяемых в терапии кожных заболеваний, представлены в **таблице 13.1**.

В основе иммуностимулирующих эффектов **витамина С**, которые проявляются в действии на гуморальные и клеточные механизмы иммунитета, миграцию лимфоцитов, хемотаксис, синтез и высвобождение интерферона, лежит антиоксидантное действие. Витамин С оказывает сберегающее действие на витамин Е и бета-каротин, защищая их от разрушения свободными радикалами. При разрушении витамина Е свободными радикалами витамин С способствует его восстановлению. Витамин С является протектором редуктазы фолиевой кислоты. Аскорбиновая кислота имеет большое значение в синтезе ГКС-гормонов и гормонов щитовидной железы, ответственных за устойчивость и адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды, а также за способность сопротивляться различным заболеваниям. *In vitro* выявлена бактериостатическая и бактерицидная роль витамина С по отношению к стафилококку и стрептококку — микроорганизмам, вызывающим воспалительные и гнойничковые заболевания.

В настоящее время изучено около 25 ферментативных реакций, в которых участвует **витамин B_1**, регулируя углеводный, белковый и жировой обмен. Предполагают, что он создает более благоприятные условия для использования аскорбиновой кислоты ферментными системами организма. Показано, что витамин B_1 обладает С-витаминосберегающей функцией. Тиамин стимулирует синтез элементов соединительной ткани. Имеются данные о способности тиамина защищать мембраны клеток от токсического действия продуктов перекисного окисления, т.е. выступать в качестве антиоксиданта и иммуномодулятора. Иммуномодулирующая активность тиамина проявляется стабилизацией мембран гепатоцитов и ограничением выхода в сосудистое русло соединений, индуцирующих появление иммуносупрессивных свойств у эритроцитов. Большое значение имеет тиамин в формировании структуры и функционировании слизистых оболочек ЖКТ.

Известно, что при недостаточном поступлении **рибофлавина** в организм в первую очередь поражаются кожные покровы и слизистые оболочки.

В 1915 г. американский ученый Гольдбергер сделал вывод, что пеллагра (*pelle* — кожа, *agro* — шероховатый) — заболевание с симптомокомплексом, где на первом месте стоит дерматит, — связана с отсутствием в пище компонента, который впоследствии был назван витамином РР (предупреждающий пеллагру), т.е. никотиновой кислоты. Особое значение никотиновая кислота (так же как ри-

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 217

Таблица 13.1. Биохимические функции витаминов, применяемых в терапии кожных заболеваний

Витамины	Коферменты	Функции
Витамин PP, никотиновая кислота, никотинамид	NAD NADP	Реакции переноса электронов, осуществляемые дегидрогеназами, например пируватдегидрогеназой, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназой
Тиамин (витамин B_1)	ТПФ	Окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (пируват- и α-кетоглутарат-дегидрогеназы) и 2-кетосахаров
Рибофлавин (витамин B_2)	FAD Флавинмононуклеотид (FMN)	Реакции переноса электронов (например, ацил-КоА-дегидрогеназа)
Витамин B_6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин)	ПФ	Переаминирование (например, синтез глутаминовой кислоты из α-кетоглутаровой и аспарагиновой кислоты) Декарбоксилирование (аминокислоты — в биогенные амины) Рацемизация (D-аминокислоты — в L-аминокислоты)
Биотин (витамин H)	N-карбоксибиотиниллизин	Реакции переноса CO_2, осуществляемые коферментами карбоксилаз, например пируваткарбоксилазы, ацетил-КоА-карбоксилазы
Аскорбиновая кислота (витамин C)	Неизвестны	Биосинтез коллагена, катаболизм тирозина
Витамин D Провитамины: эргостерол (растения, дрожжи) и 7-дегидрохолестерол (кожа) Витамины D_2 (эргокальциферол) и D_3 (колекальциферол)	Провитамины превращаются в витамины под действием УФ-облучения; витамины гидроксилируются в печени с образованием 25-дигидроксивитамина D и в почках с образованием 1,25-дигидроксивитамина D и других метаболитов	1,25-дигидроксивитамин D — основной гормональный регулятор обмена минеральных веществ (кальция и фосфора) в организме
Витамин E (токоферолы, токотриенолы)	Изучен недостаточно	Выполняет функции антиоксиданта

бофлавин и пиридоксин) имеет в репаративных процессах кожи.

Декспантенол используется в дерматологической практике как дерматопротектор, т.к. он обладает регенерирующим и противовоспалительным действием за счет образования в организме метаболита — пантотеновой кислоты. Последняя является стимулятором синтеза КоА, участвующего в обмене углеводов, жиров, белков, фосфолипидов, катализирующего процесс ацилирования, и т.д.

Витамин E (токоферол) является естественным природным антиоксидантом. Обладая жирорастворимостью, альфа-токоферол встраивается в липидный слой мембран и тем самым оказывает мембранопротекторное и мембраностабилизирующее действие. В последние годы исследователи придают токоферолу определенное значение в профилактике преждевременного старения. Дополнительное введение в организм витамина E способствует предотвращению неблагоприят-

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 218

ных последствий избыточно протекающих свободнорадикальных реакций. Так как образующиеся в процессе пероксидации свободные радикалы обладают токсическим эффектом в отношении иммунокомпетентных клеток, это действие витамина Е вторично приводит к иммунокоррекции. Витамин Е стимулирует продукцию интерлейкина-2, способствующего активации деятельности основных звеньев иммунной системы. Витамин Е выступает в роли классического иммунорегулятора, подавляя супрессорную активность, следствием чего является активация Т-хелперов. Таким образом, витамину Е присущи свойства иммуностимулятора, иммуномодулятора и иммунокорректора.

Витамин D можно рассматривать как прогормон, из которого в организме образуется несколько активных метаболитов, обладающих свойствами гормонов. Интерес исследователей вызывает кальцитриол. Во многих тканях есть рецепторы к кальцитриолу, поэтому у него предполагается наличие разнообразных функций, пока еще не изученных. Так, в последнее время установлено его активное влияние на клеточную дифференцировку в нормальных и опухолевых тканях. Предполагается участие кальцитриола в иммуномодуляции.

Биотин — это органическая кислота, которая в организме человека функционирует как кофермент в многочисленных реакциях карбоксилирования. Является синергистом витаминов B_2, B_6, А, никотиновой кислоты. В 1916 г. было установлено, что у крыс, получавших с пищей большое количество сырого яичного белка, связывающего биотин, возникают кожные изменения. Впоследствии это было подтверждено клиническими данными. Дефицит биотина вызывает у людей выпадение волос и раннее облысение, сухость и чешуйчатость кожи. Многие исследователи относят биотин к витаминам группы В.

Антиоксидантное действие в настоящее время установлено у витаминов С, Е, А. Свободно-радикальное окисление — это процесс непосредственного переноса кислорода на окисляемый субстрат. При этом образуются перекиси, кетоновые тела, альдегиды, индуцирующие реакции перекисного окисления с участием т.н. активных форм кислорода — супероксидного аниона, водорода пероксида, гидроксильного радикала. Одним из наиболее важных последствий образования активных форм кислорода, т.е. результатом свободнорадикального окисления, является способность образующихся свободных радикалов вступать в реакцию с фосфолипидами клеточных мембран. В результате наступают повреждения мембран, происходит их обеднение фосфолипидами, нарушается проницаемость, теряются эластические свойства, появляются структурные изменения вплоть до разрыва мембран. Избыток свободных радикалов приводит к повреждению не только клеточных мембран, но и других клеточных структур: ДНК, митохондрий и т.д., нарушая их функциональное состояние. Имеется много убедительных данных о том, что изменение структуры мембран и вследствие этого функционального состояния клеток существенно отягощает течение болезни и препятствует положительному эффекту проводимой терапии. Поэтому при лечении многих заболеваний, кроме основной этиологической и патогенетической терапии, врач должен пытаться нормализовать перекисное окисление липидов и улучшить антиоксидантную защиту организма, корригируя его обеспеченность витаминами.

Фармакокинетика

Витамин B_1 хорошо всасывается в кишечнике и проникает в кишечный эпителиоцит при помощи переносчика путем активного транспорта, а при больших дозах всасывается путем диффузии. Определенное количество витамина циркулирует из эпителиальных клеток тонкой кишки в ее полость и обратно. Через 15 мин тиамин обнаруживается в плазме крови, а через 30 мин — в тканях. Витамин накапливается в мозге, сердце, почках, надпочечниках, печени, скелетных

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 219

мышцах. Около 50% всего тиамина в организме содержится в мышечной ткани. Максимальная концентрация тиамина при приеме внутрь достигается приблизительно через 1,5 ч как при использовании в виде монопрепарата, так и в составе витаминных комплексов. Значения максимальной концентрации тиамина приблизительно равны в обоих случаях. При приеме тиамина в той же дозе в составе витаминно-минерального комплекса максимальная концентрация существенно ниже. Аналогичные данные получены и для AUC тиамина, т.е. при приеме внутрь из витаминно-минерального комплекса всасывается значительно меньше витамина B_1, чем при его приеме в той же дозе в виде монопрепарата или поливитаминного комплекса **(табл. 13.2)**. В печени витамин B_1 превращается в активные метаболиты — дифосфо- и трифосфотиамин. Элиминация тиамина осуществляется за счет метаболизма в печени со средней скоростью 1 мг/сут. Период полувыведения эндогенного тиамина составляет 9—18 сут. Период полувыведения тиамина при приеме его в виде витаминных препаратов колеблется от 4 до 5,5 ч.

Все 3 формы **витамина B_6** (пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин) легко всасываются путем простой диффузии в ЖКТ. В крови осуществляется неферментативное превращение пиридоксина в пиридоксамин, после чего образуется часть конечного продукта обмена — 4-пиридоксиловая кислота. В тканях пиридоксин превращается путем фосфорилирования в пиридоксинфосфат, ПФ и пиридоксаминфосфат. Конечными продуктами превращения пиридоксаля являются 4-пиридоксиловая и 5-фосфопиридоксиловая кислоты. Оба этих продукта выделяются с мочой. Использование для приема внутрь комплексов витамина B_6 с другими витаминами у волонтеров не приводит к уменьшению максимальной концентрации и AUC. Использование для приема внутрь комплексов витамина B_6 с другими витаминами в сочетании с добавлением макро- и микроэлементов у добровольцев приводит к уменьшению максимальной концентрации и AUC. Время достижения максимальной концентрации при приеме витамина B_6 в составе комплексов несколько больше, чем при приеме его в той же дозе в виде монопрепарата **(табл. 13.2)**. Наибольшие концентрации витамина обнаруживаются в печени, миокарде, которые, по-видимому, представляют собой его депо. Много витамина B_6 в почках.

Витамин B_2 из кишечника всасывается путем активного транспорта в проксимальной части тонкой кишки. В связи с тем что в пище этот витамин находится в фосфорилированном состоянии и связан с белками, для всасывания в кишке он должен расщепиться и дефосфорилироваться. Применение внутрь синтетического рибофлавина в избыточных дозах не ведет к увеличению его всасывания, однако содержание свободного витамина в желчи и просвете кишки возрастает. Рибофлавин подвергается в организме энтерогепатической циркуляции. Наибольшие количества рибофлавина обнаруживаются в миокарде, печени, почках, мозге. На величину параметров, характеризующих

Таблица 13.2. Фармакокинетические параметры витаминов

Витамины	B_1 (1,5 мг)			B_2 (1,7 мг)			B_6 (2 мг)			C (60 мг)			E (30 МЕ)	
Параметры	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	2	3
C_{max}	51,2	62,53	48,6	79,4	92,2	89,4	53,0	51,5	36,4	29,5	22,45	16,03	20,1	19,5
AUC	230,9	256,8	206,5	389,7	455,1	427,5	220,9	207,4	164,4	108,6	79,6	51,5	109,4	102,7
T_{max}	1,5	1,5	1,6	1,6	2,1	2,1	1,9	2,2	2,1	1,9	2,1	1,5	3,1	3,15
$T_{1/2}$	5,4	3,9	5,5.	9,4	8,5	6,9	3,6	2,3	4,1	2,1	2,9	3,1	14	13,3

1 — монопрепарат;
2 — поливитаминный комплекс;
3 — витаминно-минеральный комплекс.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 220

всасывание витамина B_2, не влияет состав витаминного препарата. Использование для приема внутрь витаминно-минеральных и поливитаминных комплексов не приводит к уменьшению максимальной концентрации и AUC. Метаболизм начинается в стенке кишечника, где витамин B_2 подвергается фосфорилированию. Затем в печени образуется рибофлавин-5'-монофосфат, после чего — FAD. За сутки выделяется с мочой около 10% принятой дозы, остальная часть подвергается канальцевой реабсорбции.

Витамин С всасывается в тонкой кишке. Время достижения максимальной концентрации витамина С в плазме крови по данным различных авторов колеблется от 1,5 до 4 ч, при этом большие значения соответствуют исследованиям с приемом аскорбиновой кислоты в составе комплексных препаратов. Рядом авторов установлено, что всасывание витамина С зависит от количества компонентов в препарате: чем меньше компонентов, тем лучше всасывание. Назначение аскорбиновой кислоты в лечебных целях требует коррекции режима дозирования в сторону увеличения дозы при использовании многокомпонентных лекарственных форм. Для насыщения тканей требуется превращение кислоты в дегидроаскорбиновую форму, которая легко проникает через мембраны энтероцита без затрат энергии. В клетках дегидроаскорбиновая кислота быстро восстанавливается, превращаясь вновь в аскорбиновую кислоту при участии тиоловых и дисульфидных групп. Витамин С избирательно накапливается в задней доле гипофиза и надпочечниках. Метаболизируется он главным образом в печени, преобразуясь в дезоксиаскорбиновую и дикетогулоновую кислоты. Последняя превращается затем в щавелевоуксусную кислоту. Метаболиты аскорбиновой кислоты выделяются почками. Скорость метаболизма аскорбиновой кислоты — 5—20 мг/сут. При приеме аскорбиновой кислоты в сверхвысоких дозах она сразу выводится почками в неизмененном виде.

Свойствами **витамина Е** обладают 8 различных токоферолов естественного происхождения. Из кишечника всасывается приблизительно половина витамина Е, принятого с пищей. Его абсорбция требует присутствия жирных кислот. Витамин Е проникает в кровь через лимфу, связываясь сначала с хиломикронами, а затем с β-липопротеинами плазмы крови. Приблизительно $^3/_4$ выводимого из организма витамина (альфа-токоферола) экскретируется в желчь, а остальное количество — в мочу в виде глюкуронидов. Основным путем выведения из организма гамма-токоферола является выделение с мочой в виде конъюгированного глюкуронида. Депонируется витамин в гипофизе, семенниках, надпочечниках и ряде других органов. Имеются данные, указывающие на то, что биодоступность натурального витамина Е против искусственного токоферола составляет 1,36.

Имеющаяся в литературе информация по фармакокинетическим параметрам витаминов ограничена данными о путях биотрансформации и выведения витаминов, месте основного депонирования, времени достижения максимальной концентрации и имеет отношение исключительно к монопрепаратам витаминов.

Учитывая тенденцию последнего времени — назначение преимущественно поликомпонентных или витаминно-минеральных комплексов, в **таблице 13.2** приведены данные по фармакокинетике витаминов B_1, B_2, B_6, С, Е при приеме их в одинаковой дозе в виде монопрепарата, поливитаминного комплекса и витаминно-минерального комплекса.

Витамин B_{12} — единственный водорастворимый витамин, обладающий способностью к кумуляции, в связи с чем достаточно высок риск развития передозировки при использовании его как в виде монопрепарата, так и в составе различных комплексов.

Место в терапии

В дерматовенерологии витамины и их различные комплексы используются для неспецифической иммуномодулирующей терапии, которая стимулирует резервные возможности организма, изменяет

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 221

взаимоотношения организма с этиопатогенетическими факторами и лекарственными препаратами, применяющимися для лечения данного заболевания.

Тиамин является обязательным компонентом при проведении **терапии дерматозов неврогенного происхождения, кожном зуде различной этиологии, пиодермии, экземе, псориазе**. Исследование, проведенное в 1997 г. (Pessione et al.) показало, что у 37% больных псориазом обнаруживается пониженное содержание тиамина в плазме крови. В настоящее время при использовании тиамина в лечебных целях у пациентов с гиповитаминозом наметился отход от инъекционного введения, предпочтение отдается таблетированным формам препарата.

При лечении *acne vulgaris* хороший клинический эффект получен при использовании больших доз биотина.

Бесспорным на сегодняшний день является благоприятный эффект витаминотерапии при лечении **сифилиса**, однако единодушного мнения относительно времени подключения витаминотерапии и конкретного выбора витаминных комплексов для этих целей не существует. При лечении первичного сифилиса принято назначать витамины B_1, С. Витамин B_{12} играет особую роль при лечении анемии, развивающейся при этой патологии как осложнение. Увеит — сосудистое поражение оболочек глаза — является достаточно редким, но исключительно тяжелым проявлением сифилиса, при котором терапия обязательно должна включать высокие дозы витаминов B_6 и B_{12}. Витамин B_{12} с успехом применяется при псориазе, фотодерматозе, герпетиформном дерматите, нейродермите.

При лечении **атопических дерматитов** как у взрослых, так и у детей старшего возраста в базисную терапию для коррекции метаболических процессов включают витамины С, B_5, B_6. Установлено, что у больных атопическим дерматитом имеет место выраженный дефицит в крови связанной с белками формы пиридоксина.

Этот дефицит выражен в большей степени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Для лечения таких больных целесообразно использовать полифепан (ПФ), который повышает эффективность лечения и обеспечивает нормальное содержание пиридоксина в крови. Пиридоксин с успехом применяется и в комплексной терапии себорейного дерматита, опоясывающего лишая.

При **микозах стоп** используются антиоксиданты (витамины С, А, Е).

Пациентам, страдающим **наследственной пузырчаткой**, при установленном вторичном иммунодефиците назначают терапию витамином Е и ретиноидами.

У больных **поздней кожной порфирией** широко применяются витамины B_1 и B_6, которые наиболее эффективны в комплексе с энтеросорбентом ПФ.

В терапии **синдрома Шегрена** используются витамины В, А, С, Е внутрь и в виде крема на кожу.

Аскорбиновая кислота в виде монопрепарата или в виде аскорутина широко применяется при **аллергических васкулитах кожи**, характеризующихся воспалением стенок кровеносных сосудов дермы и подкожной клетчатки аллергического генеза.

Сочетание метотрексата с фолиевой кислотой при лечении больных **псориазом** существенно снижает частоту развития таких серьезных побочных эффектов, как анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Декспантенол применяется для лечения **ран, ожогов, трофических язв**, а также **дерматитов, герпеса** и **дерматозов различной этиологии**.

Переносимость, побочные эффекты

Витамин С при длительном применении или при приеме в больших дозах может способствовать образованию камней в почках, т.к. промежуточным продуктом его метаболизма является этанодиотик (щавелевая кислота), а также провоцирует изменение КЩС в сторону ацидоза при хронических почечных заболеваниях. В некоторых случаях дозы 1—2 г/день могут вызывать незначительные болез-

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 222

ненные ощущения в ЖКТ в виде дискомфорта и болей.

При парентеральном введении больших доз токоферола возможны проявления токсического действия **витамина Е** — креатинурия, потенцирование коагулопатии при недостаточности **витамина К** и ухудшение заживления ран. При в/м инъекциях возможны болезненные инфильтраты в месте инъекции, редко — аллергические реакции.

Тиамин переносится хорошо. Однако введение его больших доз в/м или в/в может сопровождаться появлением аллергических реакций — крапивницы, кожного зуда, отека Квинке (крайне редко при в/в введении возможно развитие анафилактического шока). У детей описаны редкие случаи возникновения артериальной и мышечной гипотензии, нарушения дыхания, угнетения ЦНС.

Из всех витаминов группы В **рибофлавин** наименее токсичен. При его применении практически не наблюдается побочных эффектов.

При назначении физиологических доз **пиридоксина** побочные явления отмечаются редко. Однако при назначении пиридоксина в очень больших дозах описаны случаи появления судорог и периферической нейропатии. Случаи аллергических реакций на введение препаратов пиридоксина относительно редки, значительно чаще встречаются фотоаллергические кожные реакции. При курсовом применении пиридоксина в таблетках возможно увеличение кислотности желудочного сока.

Витамин B_{12} относится к ЛС, при приеме которых возможно развитие анафилактического шока. «Шокогенность» витамина B_{12} составляет 0,76%, что значительно ниже, чем при введении лидера «шокогенности» витамина B_1 (2,69%). Однако в списке ЛС, вызывающих шок, такой процент следует рассматривать как высокий. Такая же частота шока наблюдается при применении опасных с точки зрения аллергии ЛС (левомицетин, стрептоцид, ампициллин, тубазид).

Пантотеновая кислота при приеме внутрь хорошо переносится. Иногда возможно появление тошноты, рвоты, изжоги, при в/м введении — болезненности в местах введения, в единичных случаях возможно возникновение инфильтрата.

Противопоказания

Все витаминные препараты противопоказаны при наличии в анамнезе повышенной чувствительности к ним.

Препараты витамина С относительно противопоказаны при тромбофлебите, склонности к тромбозам, сахарном диабете, оксалозе, оксалурии и мочекаменной болезни. При катаракте длительное применение больших доз витамина С приводит к ухудшению питания тканей и обмена жидкости в передней камере глаза.

Предостережения

В литературе описаны случаи, когда резкое прекращение приема больших доз витамина С приводило к снижению его уровня в плазме крови пациентов значительно ниже нормы. Этот эффект, хотя и носит временный характер, может явиться причиной повышения восприимчивости организма к различного рода заболеваниям, в т.ч. опухолевым. Резкий отказ от приема препарата, длительно принимавшегося даже в средних дозах, может вызвать цингу. Поэтому, если нужно прекратить прием витамина С, рекомендуется делать это постепенно, медленно снижая дозу и отменяя ее в течение нескольких дней, а то и недель. Результаты автоматического анализа жидких сред организма на содержание аланинаминотрансферазы, глутаматпируват-трансаминазы, лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты могут оказаться неточными, если пациент принимает в день больше 3 г витамина С.

Взаимодействия

Установлено, что под влиянием больших доз пиридоксина гидрохлорида (0,2 г/сут) возможно снижение уровня дифенина в

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 223

сыворотке крови и уменьшение его противосудорожного действия, что связано со способностью витамина B_6 активировать ферменты, участвующие в биотрансформации дифенина.

Тиамин способствует снижению токсичности циклофосфамида.

Хлорпромазин при сочетанном применении с рибофлавином тормозит его превращение в флавин-мононуклеотид из-за блокады хлорпромазином фермента флавинокиназы, катализирующей эту реакцию в организме. Аналогичным антивитаминным эффектом обладают мепакрин, галактофлавин, изорибофлавин. Метаболизм рибофлавина, особенно в миокарде, ухудшают также трициклические антидепрессанты имипрамин и амитриптилин. Альдактон усиливает превращение рибофлавина в коферментные формы. Спиронолактон блокирует это превращение.

У женщин, принимающих содержащие эстрогенные вещества контрацептивы внутрь, обнаруживается дефицит пиридоксина. Дефицит витамина B_6 возникает при длительном применении антибиотиков, сульфаниламидов, фтивазида, изониазида, циклосерина (противотуберкулезных средств), дезоксипиридоксина.

Результаты многочисленных исследований показали, что анаболические стероиды (ретаболил и силаболин) ускоряют транспорт аскорбиновой кислоты в тонкой кишке, увеличивают ее связывание белками крови, вызывают снижение уровня восстановленной аскорбиновой кислоты и повышение содержания ее окисленной формы. Большие дозы ацетилсалициловой кислоты, применяемые при лечении артритов, способны увеличить экскрецию аскорбиновой кислоты почками и вызвать гиповитаминоз С с характерной клинической картиной. Хинин, антибиотики, некоторые сульфаниламидные препараты также снижают содержание аскорбиновой кислоты в организме. В то же время применение больших доз аскорбиновой кислоты (более 2 г/сут) на фоне терапии салицилатами может повысить кислотность мочи с увеличением реабсорбции воды в почечных канальцах. Это, в свою очередь, будет способствовать развитию салицилизма с шумом в ушах, головокружением, снижением слуха, рвотой, возбуждением и др. Уровень витамина С в организме могут снизить также некоторые оральные противозачаточные средства.

Под влиянием колестирамина возможно уменьшение всасывания витамина Е.

В настоящее время установлено, что антагонистами витаминов являются следующие вещества и лекарственные препараты **(табл. 13.3).**

При использовании витаминов в составе комплексных препаратов необходимо помнить, что добавление макро- и микроэлементов приводит к существенному уменьшению всасывания витаминов А, С, B_1, B_6, что требует корректировки дозы в сторону ее повышения. Всасывание вита-

Таблица 13.3. Витамины и их антагонисты

Витамин	Антагонист
Ретинол	Жидкий парафин
Тиамин	Этанол, сахар в большом количестве
Рибофлавин	Этанол, консерванты, антибиотики
Никотинамид	Этанол, антибиотики, сахар в большом количестве
Пиридоксин	Леводопа, изониазид, гидралазин
Цианокобаламин	Консерванты
Фолиевая кислота	Этанол, консерванты, фенитоин, примидол
Аскорбиновая кислота	Никотин, этанол, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикоиды, индометацин
Колекальциферол	Жидкий парафин
Витамин Е	Жидкий парафин, консерванты, препараты железа
Биотин	Антибиотики, сульфаниламиды

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 224

минов С и B_6 также существенно снижается в комплексном препарате, содержащем другие витамины.

Литература

1. *Головкин В.А., Дуева О.В., Стец В.Т и др. Особенности фармакокинетики витамина Е при экспериментальном остром гепатите. Фармацевтический журнал, 1989; 6: 59—62.*
2. *Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины. Микро- и макроэлементы: Справочник. Минск: Книжный Дом, 2002.*
3. *Граник В.Г. Лекарства: фармакологический, биохимический и химический аспекты. М.: Вузовская книга, 2001; 407 с.*
4. *Идз Мэри Дэн. Витамины и минеральные вещества: Полный медицинский справочник. 2-е изд. СПб.: ИК Комплект, 1996; 503 с.*
5. *Девис Дж. Остин, Патридж Д. Витамин С: химия и биохимия. М.: Мир, 1999.*
6. *Кряжева С.С. Вторичный синдром Шегрена, развивающийся на фоне красной волчанки. Вестник дерматологии и венерологии, 1996; 6: 57—59.*
7. *Кукес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея-М, 2001; 489 с.*
8. *Лопатин-Бремзен А.С. Лекарственный шок. М., 2001; 356 с.*
9. *Рассказова Д.Н. Иммунокорригирующая терапия при буллезном эпидермолизе. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии, 1998; 81—85.*
10. *Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003; 647 с.*
11. *Рукавишникова В.М. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика микозов стоп. Materia medica 1997; 2 (14): 11—23.*
12. *Чащин А.Ю., Кузнецова Н.П. Комплексное лечение больных поздней кожной порфирией. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии, 1998; 143—144.*
13. *Ших Е.В., Красных Л.М., Хашан И., Демидова О.А. Методика определения водорастворимых витаминов в таблетках. Материалы итоговой научной работы, 2000; 36 с.*
14. *Ших Е.В., Раменская Г.В., Хашан И., Линквист А.Ю. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖЭХ) для совместного определения витаминов А, Е и D_3 в плазме крови. М., 2001.*
15. *Ших Е.В. Витаминный статус и его восстановление с помощью фармакологической коррекции витаминными препаратами. Автореф. дис. … д.м.н. М., 2002.*
16. *Amin M., Reusch J. High-performance Liquid Chromatography of water-soluble Vitamins. Analyst. 1987; 112 (7): 989—991.*
17. *Amin M., Reusch J. High performance Liquid Chromatography of water-soluble vitamins. Simultaneous determination of vitamins B_1, B_2, B_6 and B_{12} in pharmaceutical preparations and blood. J. Chromatogr. 1987; 390 (2): 448—453.*
18. *Frank T., Bitsch R., Maiwald J. et al. Alteration of thiamine pharmacokinetics by end-stage renal disease. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 37 (9): 449—455.*
19. *Levine M. New Concepts in the Biology and Biochemistry of Vitamin C. New Engl. J. Med. 1986; 314: 892—902.*
20. *Madigan S.M., Tracey F., Mc Nulty H. et al. Riboflavin and vitamin B_6 intakes and status and biochemical response to riboflavin supplementation in free-living elderly people. Am. J. Clin. Nutr. 1998; 68 (2): 389—395.*
21. *Martin A., Janigian D., Shukitt H. B. et al. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. Brain. Res. 1999; 1 (845): 50—59.*
22. *Sampson D.A., O'Conner D.K. Analysis of B_2 vitamins and pyridixic acid in plasma, tissues, and urine using HPLC. Nutr. Res. 1989; 9: 259—263.*
23. *Shich E., Demidova O., Litvak N., Krasnyh L. The examination of water-soluble vitamins concentration in patients with chronic cardiovascular and respiratory disease. Abstracts of the joint meeting of 3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. British Journal of Clinical Pharmacology. 1999; 438 p.*

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 225

Глава 14. Ретиноиды

Указатель описаний ЛС

Адапален
Дифферин 657
Алитретиноин*
Ацитретин
Бексаротен*
Изотретиноин 662
Ретасол 737
Ретиноевая мазь 0,05% и 0,1% 738
Ретинол 738
Видестим
Ретинола пальмитат 740
Ретинол/метилурацил
Редецил 737
Ретинол/эргокальциферол/альфа-токоферол
Радевит 737
Тазаротен*
Третиноин
Этретинат**

В медицинской практике применяют ЛС, содержащие витамин А (его биологические формы и их синтетические аналоги). Витамин А влияет на дифференциацию эпителиальных клеток, в связи с чем многими исследователями изучалась эффективность его использования при различных кожных заболеваниях. Однако широкому применению ретинола в терапевтической практике препятствовала высокая частота развития побочных эффектов. Данную проблему во многом удалось решить после того, как были синтезированы производные ретинола, характеризующиеся избирательным действием и меньшей токсичностью. Незначительные структурные изменения, внесенные в формулу, позволили кардинальным образом повысить эффективность и безопасность препарата.

В настоящее время термин «витамин А» используется в качестве генерического названия для обозначения соединений, которые проявляют биологические свойства ретинола. Под названием «ретиноиды» подразумевают химически родственный класс соединений, включающий ретинол, его биологические формы и синтетические аналоги, а также структурные синтетические производные, которые не обязательно обладают активностью витамина А. Структурные различия определяют деление ретиноидов на 3 поколения *(см. ниже)*.

К ретиноидам I поколения относятся ретинол и третиноин (транс-ретиноевая кислота), изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), алитретиноин (9-цис-ретиноевая кислота). II поколение, включающее этретинат и его метаболит ацитретин, было получено путем изменения конечной циклической группы. В дальнейшем было создано III поколение ретиноидов (селективных), получившее название аротиноидов (тазаротен, бексаротен). Несколько особняком стоит адапален, производное нафтоевой кислоты, обладающее свойствами витамина А, однако по химическому составу отличающееся от представителей всех 3 поколений ретиноидов.

Классификация ретиноидов

I поколение:
- витамин А (ретинола ацетат, ретинола пальмитат);
- третиноин;
- изотретиноин;
- алитретиноин.

II поколение:
- этретинат;
- ацитретин.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 226

III поколение (аротиноиды):
- тазаротен;
- бексаротен.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Описано 2 типа ретиноидных рецепторов: рецепторы к ретиноевой кислоте (разновидность тиреоидных/URC-рецепторов) и рецепторы к ретиноидам X. Каждый из типов, в свою очередь, имеет α-, β- и γ-варианты. Кожа человека содержит, главным образом, рецепторы к ретиноевой кислоте бета и гамма.

Ретиноиды участвуют в регуляции транскрипции генов путем активации рецепторов, расположенных в ядре. Ретиноиды (лиганды) связываются с факторами транскрипции (рецепторы ядра), а затем образовавшийся комплекс «лиганд — рецептор» присоединяется к участку промоции соответствующего гена, в результате чего синтезируются вещества, обусловливающие фармакологическое действие (как лечебное, так и побочное).

Изучение механизма действия 14 синтетических аналогов витамина А — ретиноидов — позволило выявить, что биологическим эффектом обладают ретиналь, ретинол, ретиноевая кислота и их производные. Эти соединения модифицируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток мезенхимальной, экто- и эндодермальной природы.

Ретиноиды способствуют нормализации терминальной дифференциации клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчают его эвакуацию. За счет этого снижается выработка кожного сала, облегчается его выделение, нормализуется состав, снижается воспалительная реакция вокруг желез. Кроме того, эти препараты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в гнойном очаге путем ингибирования медиатора воспаления — лейкотриена B_4.

При наружном и системном применении ретиноиды оказывают антисеборейное, себостатическое, противовоспалительное, кератo- и иммуномодулирующее действие. Активируют процессы регенерации в коже.

Третиноин является естественным метаболитом ретинола. При приеме внутрь подавляет дифференцировку и рост клона измененных клеток крови, включая миелолейкозные клетки человека. Механизм действия при остром промиелоцитарном лейкозе обусловлен повреждениями, вызванными связью третиноина с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты. При местном применении третиноин усиливает пролиферацию клеток в сосочковом слое кожи, снижает адгезию клеток, участвующих в образовании вульгарных угрей. При обработке открытых угрей способствует выравниванию поверхности кожи без признаков воспаления.

Ацитретин при системном применении регулирует процессы регенерации, дифференцировки и ороговения клеток кожи.

В настоящее время предметом широкого изучения являются антиканцерогенное и противоопухолевое действия ретиноидов.

Фармакокинетика

Ретинол первоначально эмульгируется желчью, включается в мицеллы, после чего гидролизуется на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки ферментом ретинилэфиргидролазой. Образовавшаяся алкогольная форма витамина А абсорбируется путем активного транспорта с потреблением энергии. Абсорбированный витамин внутри кишечного эпителиоцита реэстерифицируется, после чего транспортируется в лимфатическую систему и кровь. В плазме крови ретинол находится в виде эфира пальмитиновой кислоты в связанном с белком состоянии.

Как отмечалось выше, необходимым этапом в процессе всасывания является эмульгирование ретинола или его эфиров. Эмульгирующая система в печени состоит из желчных кислот, моноглицеридов и жирных кислот. Поэтому всасывание ре-

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 227

тинола улучшается при поступлении его одновременно с жирной пищей.

Значение желчи заключается в том, что она, благодаря содержащимся в ней природным детергентам (холевая, дезоксихолевая, литохолевая желчные кислоты), диспергирует и эмульгирует эфиры ретинола, вследствие чего облегчаются процессы его гидролиза и всасывания. Кроме того, желчные кислоты препятствуют окислению витамина А в кишечном содержимом.

В небольших количествах ретинол и ретинолацетат всасываются в желудке. Но основное всасывание происходит в тонком кишечнике. Имеются сведения, что некоторое количество всосавшегося ретинола транспортируется в печень через воротную вену.

Ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота в наибольшей степени концентрируются в печени в виде ретинила пальмитата, предварительно пройдя ряд циклов гидролиза-реэстерификации. Главным депо витамина А в печени как в нормальных условиях, так и при приеме избыточных доз являются звездчатые клетки печени. Они составляют всего 7% от общего числа клеток печени, а содержат около 80% витамина А.

Много витамина определяется в сетчатке глаза, в меньших количествах — в почках, жировой ткани, молочной железе, надпочечниках.

Метаболизм ретинола, связанного с белком, может происходить двумя путями: первый осуществляется как РСБ-рецептор-опосредованный эндоцитоз. Ретинол высвобождается после интернализации комплекса в клетки и деградации его в лизосомах. Подобный путь имеет место в паренхиматозных клетках печени. Второй протекает с диссоциацией комплекса и высвобождением ретинола на поверхности клетки с последующей его интернализацией. Данный механизм присутствует в клетках Купфера, Сертоли, мозговых сосудах, пигментном эпителии сетчатки, сосудистых сплетениях мозга и плаценте. Витамин А может подвергаться энтерогепатической циркуляции. Метаболиты витамина, образующиеся в печени, выделяются почками и кишечником. Элиминация протекает медленно, и период полувыведения может составить около 30 ч. В связи с этим препараты витамина А могут кумулировать при длительном приеме.

Таблица 14.1. Основные фармакокинетические параметры ретиноидов

	Ретинол	**Третиноин**	**Изотретиноин**	**Ацитретин**
Доза	**5000 МЕ**	**40 мг**	**—**	**50 мг**
C_{max}, нг/мл	653,4	—	2; концентрация в плазме при местном применении ниже уровня чувствительности методики	416
T_{max}, ч	3,2	1—2	—	3,5
$T_{1/2}$, ч	4—5	0,5—2	10—20	54
Связь с белком, %	94	98	99,9	98
Биодоступность, %	49—56	50	Очень низкая	72
Элиминация	В неизмененном виде и в виде метаболитов с калом (50%) и мочой (50%)	В неизмененном виде с калом (30%), в виде метаболитов с мочой (60%)	В неизмененном виде с калом (50%), в виде метаболитов с мочой (50%)	В неизмененном виде с калом (48—61%), в виде метаболитов с мочой (35—45%)
Влияние пищи на абсорбцию	Увеличивает	Увеличивает	Увеличивает	Увеличивает

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 228

Основные фармакокинетические параметры ретиноидов приведены в **таблице 14.1**.

Абсорбция всех ретиноидов существенно увеличивается при их приеме с пищей. Абсорбция ацитретина возрастает линейно при увеличении дозы от 25 до 100 мг. При приеме однократно третиноина в дозе 40 мг концентрация в плазме крови выше эндогенного уровня удерживается в течение 7—12 ч. При курсовом применении третиноин кумулирует. Выделяется почками в виде оксида и глюкуронида. При длительном применении третиноина наблюдается уменьшение его концентрации в плазме крови, что может быть обусловлено индукцией ферментов системы цитохрома Р450.

Биодоступность изотретиноина при приеме внутрь низкая, что скорее всего вызвано пристеночным метаболизмом в кишечной стенке и эффектом «первого прохождения» через печень. Метаболизируется в печени с образованием 4-оксо-изотретиноина, также происходит некоторая изомеризация изотретиноина в третиноин.

Изотретиноин, третиноин подвергаются энтерогепатической циркуляции.

Период полувыведения этретината около 120 сут. Он в значительной степени кумулирует в плазме крови. Период полувыведения метаболита этретината ацетритина 50—60 ч.

Место в терапии

Основные показания к применению ретиноидов в дерматологии приведены в **таблице 14.2**.

Витамин А нашел широкое применение при лечении **заболеваний кожи**, чаще всего являясь одним из компонентов стандартной терапии. Обычно в этих случаях

Таблица 14.2. Основные показания к применению ретиноидов в дерматологии

Ретиноид	Путь введения	Показания
Витамин А	Внутрь	Отморожения, ожоги, раны, ихтиоз, гиперкератоз, псориаз, некоторые формы экземы
	В/м	Отморожения, ожоги, раны, ихтиоз, гиперкератоз, псориаз, некоторые формы экземы
	Наружно (масляные р-ры)	Ожоги, язвы, отморожения
	Наружно (мазь)	Локализованные поражения кожи при псориазе, атопическом дерматите, нейродермите, себорейном дерматите, трещинах кожи стоп, ладонно-подошвенной кератодермии
Третиноин	Наружно (крем или лосьон)	Вульгарные угри (в т.ч. с образованием комедонов, папул, пустул), сливные угри: болезнь Фавра—Ракушо (узелковый кистозный эластоз кожи с комедонами)
Изотретиноин	Внутрь	Тяжелые формы узелково-кистозных акне (особенно с локализацией на туловище)
	Ректально	Тяжелые рецидивирующие формы угревой сыпи с сопутствующим себорейным процессом
	Наружно	Папуло-пустулезные угри, себорея, розовые угри, периоральный дерматит
Этретинат	Внутрь	Красный плоский лишай (экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная формы)
Ацитретин	Внутрь	Псориатическая эритродермия, локализованный или генерализованный пустулезный псориаз, врожденный ихтиоз, красный волосяной отрубевидный лишай, болезнь Дарье

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 229

препарат назначают взрослым в дозе 50 000—100 000 МЕ/сут, детям — 5000—20 000 МЕ/сут. Данные последних клинических исследований показали, что в случае необходимости применения высоких доз витамина А дозу рекомендуется увеличивать постепенно. С появлением масляных р-ров витамина А для приема внутрь значительно облегчается дозирование препарата и появляется возможность использования различных схем постепенного наращивания дозы.

Мазь ретинола пальмитата эффективна у пациентов с **псориазом**, распространенной экземой, атопическим дерматитом, нейродермитом, себорейным дерматитом, при трещинах кожи стоп, ладонно-подошвенной кератодермии в сочетании витаминами группы В, гипосенсибилизирующей терапией, антигистаминными препаратами. Наилучший результат достигнут при локализованных поражениях кожи.

Третиноин используется в основном для локального лечения **вульгарных угрей**, в клинике которых преобладает образование папул, пустул, комедонов. При обработке закрытых угрей он способствует их переходу в открытые угри или папулы, которые затем заживают без рубцевания после удаления кератиновой пробки. Предотвращает образование новых угрей. Кожа обязательно должна быть очищена и высушена за 15—30 мин перед нанесением третиноина. Никакие другие препараты не должны применяться местно одновременно с третиноином. Третиноин назначается 2 р/сут. Однако возможно чередование аппликаций третиноина с бензоила пероксидом с интервалом 12 или 24 ч между каждым нанесением. Клиническая эффективность от применяемой терапии становится очевидной через 6—8 нед терапии.

Третиноин в концентрации 0,05% может быть использован для лечения **гиперпигментации, бугристости кожи, фотодерматозов**. Препарат применяют 1 р/сут на ночь. В этом случае клинический эффект развивается не ранее чем через 6—8 мес.

В настоящее время в литературе имеются сообщения об успешном использовании третиноина при лечении **розацеа**, **нарушении процессов кератинизации, пигментации кожи (хлоазма)** и **некоторых неопластических процессов кожи**.

Клинические исследования показывают, что третиноин может нивелировать различные патологические состояния кожных покровов, вызванные постоянным пребыванием на солнце. Однако не исключена возможность, что этот эффект носит транзиторный характер и кожа вернется к своему прежнему состоянию как только использование третиноина будет прекращено.

Узелково-кистозное акне, резистентное к терапии, включая системную антибиотикотерапию, является показанием к приему изотретиноина внутрь. Изотретиноин назначают внутрь только при тяжелой форме акне, в более легких случаях достаточно местного применения. Изотретиноин не назначают при пубертатном генезе акне. Начальная суточная доза препарата для приема внутрь составляет 500 мг/кг. Максимальная суточная доза составляет 1 г/кг, назначается редко и не применяется длительно. В США разрешена начальная доза в 1 мг/кг/сут, максимальная суточная доза — 2 мг/кг. Суточная доза принимается вместе с пищей 1 р/день или может быть разделена на 2 приема. Для поддерживающей терапии используется доза 100—200 мг/кг/сут. Эффект от лечения может быть заметен в период от 2 до 4 нед после начала применения препарата. **Лечение продолжается** от 12 до 20 нед. Повторный курс возможен после перерыва не менее 2 мес. После однократно проведенного курса лечения ремиссия может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Возникновение рецидивов более вероятно у пациентов моложе 25 лет. В 10% случаев возникшие рецидивы купируются антибиотикотерапией, и лишь в случае ее неэффективности назначают вновь изотретиноин. Необходимо помнить, что совместное применение изотретиноина с антибиотиками не повышает эффективности терапии, однако значительно увеличивает риск развития побочных эффектов.

В терапии красного плоского лишая используется комбинация седативных

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 230

средств, ретинола ацетата, препаратов никотиновой кислоты, витаминов группы В на протяжении 2—3 мес с интервалом 1—2 мес. В терапии красного плоского лишая с экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формой высокоэффективен этретинат.

Изотретиноин с успехом применяется для лечения акне, вызванного мощной иммуносупрессивной терапией у реципиентов после трансплантации органов.

Существуют данные клинических исследований, показавшие эффективность применения ретиноидов для профилактики возникновения карциномы кожи, карциномы головы и шеи у пациентов повышенной группы риска.

Пигментная ксеродерма — редкое наследственное заболевание, характеризующееся выраженной фотофобией, гиперпигментацией и сухостью кожи, телеангиэктазиями, эпителиальным перерождением кожи на открытых участках. Прогноз, как правило, неблагоприятный. В литературе описан опыт лечения тигазоном в дозе 1 мг/кг в комбинации с закапыванием 30% р-ра сульфацила натрия в глаза и смазыванием кожи 5% салоловым спиртом.

Переносимость, побочные эффекты

Побочное действие ретинола связано, как правило, с его передозировкой.

Возможно снижение аппетита вплоть до анорексии, недомогание, поражение кожных покровов.

Редко — гепатоспленомегалия, припухлость суставов, повышение концентрации липидов крови, выпадение волос. У детей возможно повышение температуры тела.

При лечении сверхвысокими дозами витамина А практически у всех пациентов происходит полное слущивание верхних слоев эпидермиса в сроки между 7-м и 21-м днем. Возможен зуд, трещины на губах и слизистой оболочке носовой полости, появление ломкости ногтей и волос. Уменьшить частоту возникновения и выраженность нежелательных эффектов можно, если увеличивать дозу препарата медленно и постепенно. Здесь большим преимуществом обладают лекарственные формы витамина А в виде р-ра для приема внутрь.

Все вышеперечисленные реакции носят обратимый характер и, как правило, не требуют фармакотерапии. При возникновении сильных головных болей, вызванных усиленным образованием цереброспинальной жидкости, используют медикаментозную терапию диуретическими препаратами, что является профилактикой развития гидроцефалии у детей и синдрома псевдоопухоли мозга с нелокализованным увеличением внутричерепного давления у взрослых пациентов, а также анальгетическими препаратами для симптоматического уменьшения головной боли.

При местном применении ретиноидов практически всегда наблюдаются гиперемия и шелушение кожи в местах нанесения препарата, а также чувство жжения и обострение дерматоза на 1-й и 2-й нед лечения.

При применении третиноина описан синдром ретиноевой кислоты, который появился между 2-м и 21-м днем терапии у 9 из 35 пациентов, принимавших третиноин внутрь при остром промиелоцитарном лейкозе. У 5 пациентов развилось угрожающее жизни состояние, и 3 пациента погибли от полиорганной недостаточности. Синдром ретиноевой кислоты включает лихорадку, одышку, острый респираторный дистресс-синдром вследствие инфильтрации легочной ткани. Возможны также повышение массы тела, отек нижних конечностей, плевральный и перикардиальный выпот, эпизоды гипотензии. Часто, но не во всех случаях лейкоцитоз сопровождал развитие синдрома ретиноевой кислоты. Для купирования этого серьезного нежелательного эффекта с успехом используются высокие дозы ГКС, вводимые в/в. Согласно статистическим данным, синдром ретиноевой кислоты развивается в 25% случаев лечения третиноином пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. Наиболее часто этот побочный эффект возникает на 10—12-й день терапии.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 231

При применении ретиноидов довольно часто встречаются нежелательные кожные реакции: ксеродермия, сыпь, хейлит, трещины в углах рта, алопеция, ломкость ногтей, паронихия, фотосенсибилизация, реже эритема (особенно кожи лица), зуд, ксерофтальмия, эксфолиативный дерматит.

Со стороны пищеварительной системы возможны сухость во рту, тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, редко — боли в животе, диарея или запор, буллезный стоматит.

Симптоматика типичного предменструального синдрома с последующим кровотечением описана у 64-летней женщины при местном применении третиноина.

Со стороны ЦНС проявления нежелательного действия наблюдаются достаточно редко в виде головокружения, головной боли, повышения внутричерепного давления, тревожности, депрессии, нарушения зрения и слуха.

Кроме того, при применении ретиноидов возможно повышение концентрации триглицеридов плазмы крови, изменение массы тела.

В литературе имеется сообщение о тромбоцитопении у 2 пациентов, принимавших этретинат, и у 1 больного, принимавшего изотретиноин. Также описан случай агранулоцитоза у 16-летнего юноши, связанный с терапией изотретиноином.

У больных, длительно принимавших ретиноиды в высоких дозах, возможно развитие болей в мышцах и суставах, редко — возникновение гиперостозов. Рекомендуется проведение радиологического контроля обмена кальция при приеме пациентом ретиноидов на протяжении года.

Противопоказания

Ретиноиды не назначают женщинам в период беременности и лактации. В литературе указываются различные временные сроки между окончанием приема ретиноидов и беременностью, необходимые для исключения риска возникновения тератогенного эффекта. По данным различных авторов, этот период составляет от 2 мес до 2 лет.

Препараты этой группы противопоказаны при наличии в анамнезе эпителиомы (в т.ч. семейной), чешуйчато-клеточной или базально-клеточной карциноме.

Повышенная чувствительность к третиноину, изотретиноину, ацитретину является противопоказанием к применению ретиноидов.

Системное назначение ретиноидов противопоказано пациентам с выраженным нарушением функции печени или почек, гипервитаминозе А, при выраженном повышении уровня липидов в плазме крови, наличии новообразований.

При местном применении ретиноиды нельзя наносить на экзематозные участки кожи, раневые и ожоговые поверхности. Их нельзя применять одновременно с препаратами, вызывающими десквамацию кожи, а также с косметическими и гигиеническими средствами, вызывающими сухость и раздражение кожи.

Заболевания прямой кишки являются противопоказанием для ректального введения ретиноидов.

Предостережения

В период беременности препараты, содержащие средние и высокие дозы витамина А, применяют с большой осторожностью и исключительно под контролем специалиста.

Доказано, что ретиноиды обладают высокой эмбриотоксичностью и выраженным тератогенным эффектом. Женщинам детородного возраста следует применять надежные меры контрацепции без перерыва в течение 4 нед до начала терапии ретиноидами, во время курса лечения и в течение 2 лет после его окончания. Контрацепция при лечении ретиноидами рекомендуется также женщинам детородного возраста с бесплодием в анамнезе. Применение ретиноидов без использования противозачаточных средств возможно только у женщин с экстирпацией матки в анамнезе.

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 232

Пациенты, получавшие изотретиноин, не могут быть донорами для женщин детородного возраста как на момент проведения терапии, так и минимум в течение 1 мес после ее окончания.

В случае возникновения выраженной реакции обострения при ректальном и наружном применении (на 1—2-й нед) рекомендуется отменить лечение на несколько дней и затем возобновить его при стихании реакции обострения.

При применении ретиноидов необходимо проводить контроль следующих параметров: уровень липидов плазмы крови, активность трансаминаз печени до начала терапии, через 1 мес курсового применения и затем каждые 3 мес. При сахарном диабете, ожирении, алкоголизме, нарушениях липидного обмена рекомендуется более частый контроль лабораторных показателей.

На фоне терапии ретиноидами не следует назначать пациентам УФ-облучение, больные должны избегать прямого воздействия солнечного света. При загорелой коже лечение ретиноидами можно назначать только после ослабления загара.

В процессе применения ретиноидов у пациентов может возникнуть непереносимость контактных линз.

Систематическое применение масел в качестве слабительных средств может резко ухудшить усвоение бета-каротина и привести к дефициту витамина А в организме.

С осторожностью следует применять витамин А у больных острым и хроническим нефритом, при декомпенсации сердечной деятельности.

При в/м способе введения витамина А возможна болезненность в месте инъекции и образование инфильтратов.

Взаимодействия

Между витаминами в организме существуют тесные функциональные взаимоотношения на уровне пентозофосфатного пути, они проявляются в потенцировании ферментостимулирующего влияния витаминов. Установлено, что применение больших доз витамина А повышает потребность организма в витаминах B_1 и С. Витамин С, введенный в больших дозах, способствует выведению витамина А. Витамин D также усиливает или провоцирует недостаточность витамина А в организме. Недостаток в рационе питания витамина Е способствует развитию гиповитаминоза А.

Избыток растворимых в жирах антиоксидантов нарушает энзиматические процессы в кишечнике, что может снижать усвоение из пищи ретинола. Витамин B_{12} на фоне полноценного белкового питания повышает активность каротиндиоксигеназы, увеличивая тем самым количество молекул каротина, расщепляющихся по центру, что приводит к увеличению образования витамина А из каротиноидов, содержащихся в пище, в 1,5—2 раза.

В витаминно-минеральных комплексах витамины взаимодействуют как между собой, так и с макро- и микроэлементами. Потенциально синергическим, по данным литературы, является сочетание в комплексах ретиноидов с цинком. Антагонистическое взаимоотношение витамина А с железом и медью обусловлено окислением и частичным распадом витамина А в присутствии этих микроэлементов. В настоящее время считается установленным факт, что добавление макро- и микроэлементов в поливитаминный комплекс приводит к уменьшению всасывания входящего в него ретинола **(рис. 14.1)**.

Сильным антивитаминным действием обладают различные химические соединения (хлориды нафталина, креозол, карболинеум), применяемые в качестве дезинфекционных средств или средств для защиты древесины.

Витамин А взаимодействует и с различными медикаментозными средствами. Описаны взаимодействия синтетических ретиноидов с антибиотиками группы тетрациклина, витамином А, метотрексатом, прогестероном. Изотретиноин повышает концентрацию метотрексата в плазме крови и увеличивает риск гепатотоксичности. Третиноин уменьшает эффективность прогестеро-

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 233

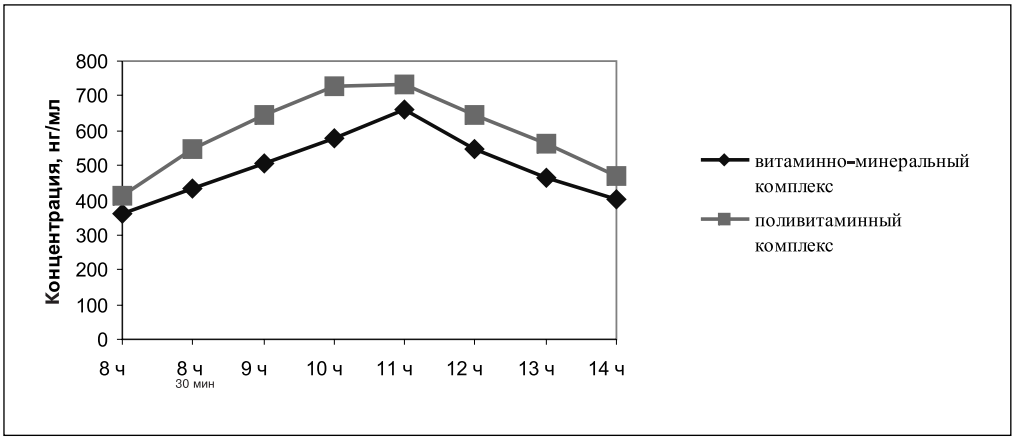


Рис. 14.1. Динамика концентрации витамина А в плазме крови волонтеров при приеме в дозе 5000 МЕ в составе витаминно-минерального и поливитаминного комплекса

носодержащих и, вероятно, комбинированных пероральных контрацептивов. Эстрогены, содержащиеся в контрацептивных препаратах, могут повышать концентрацию в крови ретинолсвязывающего протеина, поэтому при сочетанном применении подобных контрацептивов и витамина А может возникнуть его гипервитаминоз.

При длительном применении тетрациклинов с препаратами витамина А или другими ретиноидами (ацитретином, изотретиноином и третиноином) возможно развитие доброкачественной внутричерепной гипертензии.

Дефицит цинка в организме нарушает превращение витамина А в активную форму, так как этот металл является эссенциальным кофактором метаболизма витамина А на всех этапах его биохимических превращений.

В механизме действия витамина А отмечается антагонизм его с адреналином и кортизоном. Кортизон в больших дозах ведет к уменьшению содержания витамина А в организме. Аналогичное дейст-

Таблица 14.3. Индукторы и ингибиторы цитохрома $1A_2$

Индукторы	Ингибиторы
Инсулин	Анастрозол
Метилхолантрен	Дилтиазем
Нафциклин	Интерферон
Никотин	Кларитромицин
Омепразол	Мексилетин
Полициклические ароматические углеводороды	Метоксален
Примидон	Мибефрадил
Ритонавир	Норфлоксацин
Рифампицин	Ритонавир
Фенитоин	Такрин
Фенобарбитал	Тиклопидин, флувоксамин, фторхинолоны, фурацилин, циметидин, ципрофлоксацин, эноксацин, эритромицин

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 234

вие оказывают фенилбутазон и некоторые нестероидные противовоспалительные средства.

Под влиянием холестирамина уменьшается всасывание токоферола ацетата из кишечника.

При одновременном применении ацитретина с этанолом повышается вероятность образования этретината из ацитретина. Ацитретин несколько уменьшает связывание фенитоина с белками плазмы. Третиноин повышает абсорбцию миноксидила, нанесенного на кожу, за счет повышения ее проницаемости.

Ретиноиды являются субстратом цитохрома $1A_2$, который индуцируется пищевыми продуктами (брокколи, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо), а также некоторыми лекарственными препаратами **(табл. 14.3).** Совместное применение с индукторами цитохрома $1A_2$ приводит к усилению метаболизма ретиноидов, следствием чего является снижение их терапевтической эффективности. У цитохрома $1A_2$ имеются ингибиторы, представленные в **таблице 14.3**, совместное применение с которыми ретиноидов приводит к усилению их метаболизма, следствием чего могут быть побочные эффекты, вплоть до интоксикации.

Литература

1. *Альбанова В.И. Результаты применения нового отечественного препарата — мази 0,5% ретинола пальмитата. Вестник дерматологии и венерологии, 2001; 3 : 62—65.*
2. *Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. Пища и лекарство. Киев: Здоров'я, 1994.*
3. *Кукес В.Г., Фисенко В.П. Метаболизм лекарственных средств. М., 2001.*
4. *Масюкова С.А. Айрон Рош в лечении акне. Вестник дерматологии и венерологии, 1996; 6: 49—50.*
5. *Машкиллейсон А.Л. Лечение больных красным плоским лишаем. Вестник дерматологии и венерологии, 1995; 2: 55—58.*
6. *Ноздрин В.И. Морфогенетические свойства ретиноидов — основа механизма их действия. (Тез. докл.) III Конгр. Междунар. ассоц. морфологов. Тверь, 1996.*
7. *Ноздрин В.И. и др. Ретиноиды. 1997; 5: 94.*
8. *Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003; 670 с.*
9. *Саламова О.А. Ретинола пальмитат в лечении acne vulgaris. Вестник дерматологии и венерологии, 1995; 4: 49—50.*
10. *Суколин Г.И. Пигментная ксеродерма. Результат лечения тигазоном. Вестник дерматологии и венерологии, 1996; 5: 33—36.*
11. *Тутельян В.А., Кукес В.К. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея, 2001.*
12. *Ших Е.В. Витаминный статус и его восстановление с помощью фармакологической коррекции витаминными препаратами: Дис. … д.м.н. М., 2002.*
13. *Buncer C.B. et al. Isotretinoin treatment of severe acne in posttransplant patients taking cyclosporin. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 22: 693—694.*
14. *Colley S.M.J. et al. Topical tretinoin and fetal malformations. Med. J. Aust 1998; 168: 467.*
15. *De Palo G., Formelly F. Risks and benefits of retinues in the chemoprevention of cancer. Drug Safety 1995; 13: 245—256.*
16. *Ertl G.A. et al. F comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotrretinoin in rosacea. Arch. Dermatol. 1994; 130: 319—324.*
17. *Fenaux P., De Botton S. Retinoid acid syndrom: recognition, prevention and management. Drug Safety 1998; 18: 273—279.*
18. *Ferry J.J. et al. Influence of tretinoin on the percutaneus absorption of minoxidil from an aqueous solution. Clin. Pharmacol. Ther. 1990; 47: 439—46.*
19. *Frankel S.R. et al. The retinoid acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. Ann. Intern. Med. 1992; 117: 292—296.*
20. *Keefe M. Adverse reactions profile: retinoids. Prescribers J. 1995; 35: 71—76.*
21. *Larsen F.G. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skin diseases. Clin. Pharmacokinet. 1992; 23: 42—61.*
22. *Lister R.K. et al. Acitretin-induced myopathy. Br. J. Dermatol. 1996; 134: 989—990.*

Glava 11.qxd 04.02.05 15:03 Page 235

23. *Mengesha Y.M., Orfanos C.E. et al. The retinoids: the review of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1987; 34: 459—503.*
24. *Hansen R.C. Toddler age nodulecistic acne. J. Pediatr. 1999; 134: 644—648.*
25. *Meurehg C.C., Xochitl Amelio P. Vaginal bleeding and tretinoin cream. Ann. Intern. Med. 1990; 113: 483.*
26. *Naldi L. et al. Etretiinate therapy and thrombocytopenia. Br. J. Dermatol. 1991; 124: 395.*
27. *Nulman I. et al. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implication for fetal safety. J. Clin Pharmacol. 1998; 38: 926—930.*
28. *Orfanos C.E. et al. Current use and future potentional role of retinoids in dermatology. Drugs. 1997; 53: 358—388.*
29. *Regassi M.B. et al. Clinical pharmacokinetics of tretinoin. Clin. Pharmacokinetic 1997; 32: 382—402.*
30. *Waisman M. Agranulocytosis from isotretinoin. J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 18: 395—396.*
31. *Worobec S.M. et al. Topical tretinoin and vaginal bleeding. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 197.*
32. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. Hardman J.G., Limbird L.E., 9^{th} edition, 1995: 1573—1574.*

Glava 15.qxd 04.02.05 15:03 Page 236

Глава 15. Фотозащитные средства

Указатель описаний ЛС

Аминобензойная кислота
Гидрохинон
Диоксибензон
Диоксометилтетрагидропиримидин[1]
Ихтаммол
Каламин
Ланолин
Монобензиловый эфир гидрохинона[2]
Оксибензон
Парасол
Сулисобензон
Титана диоксид
Фенилсалицилат
Цинка оксид
Эусолекс

Одной из проблем, с которой приходится сталкиваться врачу-дерматологу, является лечение и профилактика фотозависимых дерматозов — розацеа, поражений кожи при дискоидной, диссеминированной и системной красной волчанке, гиперпигментации кожи (хлоазма, веснушки) и солнечных ожогов. Повышенная чувствительность кожи к УФ-лучам может быть обусловлена общей патологией организма — заболеваниями печени, надпочечников, эндокринной системы, нарушениями обмена веществ и витаминного баланса, генетически обусловленным несовершенством иммунорегуляторных процессов (например, при красной волчанке), а также лекарственными препаратами, способствующими световым поражениям кожи, такими, как фотосенсибилизирующие средства, некоторые антибактериальные препараты (тетрациклины, налидиксовая кислота, фторхинолоны, гризеофульвин, сульфаниламиды), борная и салициловая кислоты, деготь, анилиновые красители, смолы и ряд лекарственных растений.

К средствам, снижающим чувствительность к УФ-облучению и предотвращающим его нежелательные эффекты, относятся производные бензофенона (гидрохинон и монобензон) и солнцезащитные средства, содержащие ПАБК, ихтиол, фенилсалицилат, диоксометилтетрагидропиримидин, ланолин. Кроме того, гиперпигментацию уменьшают аскорбиновая кислота в высоких дозах при приеме внутрь, лимонная и разведенная уксусная кислоты при наружном применении. Ранее с этой целью применялись также пергидролевая и белая ртутная мази.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Фотозащитные препараты **представляют** собой непрозрачный материал, отражающий солнечный свет, например диоксид титана, цинка оксид, каламин или же химические соединения, поглощающие УФ-излучение, например ПАБК, бензофеноны, дибензоилметаны. Солнцезащитные препараты с использованием ПАБК созданы для поглощения УФ-лучей в диапазоне В (280—320 нм), т.к. это коротковолновое излучение вызывает эритему и дубление кожных покровов. Бензофеноны (оксибензон, диоксибензон, сулисобензон) имеют спектр поглощения 250—360 нм. Их эффективность ниже, чем ПАБК. Дибензоилметаны (парасол и

[1] ЛС, зарегистрированные в РФ: Метилурацил, Метуракол.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Монобензон.

Glava 15.qxd 04.02.05 15:03 Page 237

эусолекс) поглощают волны в УФ-А-диапазона (320—360 нм) и рекомендуются к применению пациентам с полиморфной светлой сыпью, красной волчанкой. Механизм действия гидрохинона и монобензона включает ингибирование фермента тирозиназы, участвующего в биосинтезе меланина. Кроме того, монобензон может быть токсичным для меланоцитов, приводя к устойчивой депигментации. Гидрохинон и монобензон используются для уменьшения гиперпигментации кожи, причем местное применение первого приводит к временному осветлению, монобензон же вызывает необратимую депигментацию.

Фармакокинетика

Входящий в состав фотозащитных препаратов фенилсалицилат проникает в кожу и распределяется во внеклеточном пространстве, достигая максимального уровня в крови через 6— 12 ч после аппликации, хорошо связывается с белками плазмы, выводится почками в виде метаболитов. При наружном применении диоксида титана и окиси цинка отмечается крайне низкая системная абсорбция.

Фармакокинетика остальных ЛС, входящих в состав фотозащитных препаратов, не изучена, т.к. обычно лишь небольшая часть их дозы проникает через кожный покров и концентрация их в крови незначительная (бензофеноны).

Место в терапии

Фотозащитные средства показаны при повышенной чувствительности кожи к УФ-облучению, в частности при красной волчанке, особенно при дискоидной ее форме, солнечной экземе и розацеа. Таким больным рекомендуется применять солнцезащитные мази и пасты, содержащие фенилсалицилат, ПАБК, цинка оксид, диоксометилтетрагидропиримидин, а также комбинации с ихтиолом (для рассасывания инфильтрата) и с анестезином. В качестве основы предпочтительнее использовать цинковую пасту или ланолин, для улучшения консистенции в нее можно добавить глицерин. При световой оспе, заболевании, которое характеризуется образованием пузырьков, перерождающихся в оспенноподобные рубчики, используют фотозащитные средства, комбинированные с ихтиолом, противозудными веществами, такими, как анестезин, ментол и ГКС. Применение указанных комбинаций значительно облегчает состояние пациентов, т.к. помимо солнцезащитного действия перечисленные препараты обладают успокаивающим, противозудным, противовоспалительным, подсушивающим, регенерирующим и ранозаживляющим действием. ПАБК оказывает и противомикробный (антисептический) эффект.

Препараты, содержащие дибензоилметаны, обеспечивают самую высокую степень защиты при облучении УФ-лучами А-диапазона, что особенно актуально для пациентов с красной волчанкой.

Основной рекомендацией по использованию косметических солнцепротекторов является индивидуальный подбор средств с учетом PF — степени поглощения эритемогенных УФ-лучей. Этот фактор определяется как отношение измеренной минимальной эритемной дозы с солнцезащитой к минимальной эритемной дозе без защиты. Люди с темной кожей, смуглые, хорошо переносящие УФ-облучение, могут применять солнцепротекторы с фактором защиты 10—15, светлокожим рекомендуются средства с высоким фактором защиты — 15 и выше.

Переносимость, побочные эффекты

Применение всех солнцезащитных средств может вызывать аллергические реакции. При длительной терапии фотозащитными препаратами, содержащими ПАБК, иногда возникают эксфолиативный дерматит и эритродермия, возможно появление отека, сухости кожи, гиперемии и шелушения.

Glava 15.qxd 04.02.05 15:03 Page 238

При использовании окиси цинка возможны аллергические реакции, ощущения жжения и стягивания кожи. В процессе лечения препаратами, содержащими фенилсалицилат, может наблюдаться воспаление, главным образом за счет раздражающего эффекта.

Противопоказания

Противопоказанием для применения всех фотозащитных средств является гиперчувствительность к их компонентам. Применение препаратов, содержащих ПАБК, при беременности и кормлении грудью должно быть ограничено.

Предостережения

Имеет место невысокая абсорбция гидрохинона и монобензона через кожу, поэтому монобензон может вызывать гипопигментацию в местах, удаленных от места нанесения. Чтобы исключить аллергическую сенситизацию к препаратам, перед их назначением следует применить аппликационный тест на небольшом участке тела.

Взаимодействия

Цинка оксид, входящий в состав фотозащитных препаратов, образует плохо растворимые соединения с солями серебра, свинца, ихтиолом и цитралем, гидрат окиси цинка — с щелочно-реагирующими веществами. Ихтиол химически несовместим с йодистыми солями, алкалоидами и солями тяжелых металлов.

Литература

1. *Бертрам Г., Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. Т. 2. СПб.: Невский Диалект, 2000.*
2. *Дубненский В.В., Бобрик А.В. Основы наружной терапии дерматозов: Методические указания. Тверь, 1999.*
3. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. ООО «Губернская медицина», 2001; 133 с.*
4. *Мордовцев В.Н., Кешилева З.Б. Фармакотерапия в дерматологии. Алматы: Казахстан, 1994: 142—157.*
5. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999: 142—180.*

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 42

Глава 2. Стабилизаторы мембран тучных клеток и другие гипосенсибилизирующие средства

Стабилизаторы мембран тучных клеток 43
Соли кальция 46

В данном разделе описаны стабилизаторы мембран тучных клеток и соли кальция.

Некоторые другие препараты, относящиеся к разным фармакологическим группам, иногда применяются в качестве вспомогательных средств при лечении хронических аллергических заболеваний кожи, хотя их эффективность во многих случаях сомнительна.

Гистамин, стимулируя H_2-гистаминовые рецепторы Т-лимфоцитов, усиливает их супрессорную функцию, в результате чего уменьшается выработка IgE В-лимфоцитами. Стимулируя H_2-гистаминовые рецепторы тучных клеток, он повышает содержание в них цАМФ, что приводит к закрытию кальциевых каналов и уменьшению высвобождения гистамина и других медиаторов аллергии.

Гамма-глобулин связывает гистамин в сосудистом русле, повышая гистаминопексию.

Пиридоксин (витамин B_6) при назначении внутрь в виде р-ра в больших дозах (2 мг/кг и выше — до 1 г/сут) в ранние утренние часы (7 ч) активирует ферменты, гидролизующие гистамин (гистаминазу — диаминоксидазу и имидазолметилтрансферазу), нормализует обмен триптофана (предшественника серотонина).

Антиоксиданты (витамин Е в дозе 2—4 мг/кг/сут внутрь и некоторые другие), подавляя перекисное окисление липидов, способствуют уменьшению образования лейкотриенов и простагландинов из арахидоновой кислоты.

Натрия тиосульфат при аллергических заболеваниях кожи оказывает десенсибилизирующее и противовоспалительное действие. Назначается внутрь и в/в.

Адсорбенты (активированный уголь, лигнин) связывают аллергены в просвете ЖКТ. Применяются при крапивнице, ангионевротическом отеке, обострении атопического дерматита, пищевой и лекарственной аллергии.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 43

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Указатель описаний ЛС

Кетотифен
Кромоглициевая кислота
Оксатомид**

К стабилизаторам мембран тучных клеток, применяемым в дерматологии, относятся кетотифен, оксатомид и кромоглициевая кислота.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Стабилизаторы мембран тучных клеток (лаброцитов) предупреждают развитие патохимической стадии аллергических реакций немедленного типа и препятствуют возникновению воспалительного процесса аллергической и неаллергической природы. Механизм их противоаллергического и противовоспалительного действия состоит в снижении чувствительности клеток-мишеней к действию дегранулирующих агентов, торможении дегрануляции тучных клеток (а также частично базофилов и нейтрофилов) путем временной неспецифической стабилизации их цитоплазматических мембран. Это приводит к уменьшению высвобождения из этих клеток медиаторов аллергии, прежде всего гистамина. В меньшей степени угнетается высвобождение серотонина, нейротоксического и хемотаксических факторов, синтез брадикинина, лейкотриенов и простагландинов. Стабилизация мембран тучных клеток происходит вследствие изменения гидратационного покрытия их оболочек, что приводит к снижению проницаемости их для ионов кальция. Снижение поступления ионов Ca^{2+} в клетку ослабляет сокращения микрофибрилл в цитоплазме, в результате чего не происходит выталкивания гранул, содержащих депонированные медиаторы. Определенное значение в этом имеет ингибирование адениловой фосфодиэстеразы, что ведет к накоплению в клетках цАМФ за счет уменьшения его превращения в неактивный 5'-АМФ. Благодаря уменьшению высвобождения гистамина и других медиаторов предотвращаются расширение капилляров и гиперемия кожи, повышение проницаемости сосудов и отек тканей, уменьшается кожный зуд. Вследствие снижения высвобождения хемотаксических факторов и образования лейкотриенов тормозится миграция эозинофилов из сосудистого русла, их активация, клеточная инфильтрация и воспалительная реакция, т.е. стабилизаторы мембран тучных клеток предотвращают как ранний, так и поздний аллергический ответ. Препараты данной группы повышают чувствительность β-адренорецепторов к β-адреномиметикам. Кроме того, кетотифен и оксатомид обладают умеренно выраженным антигистаминным дей-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 44

ствием, блокируя H_1-гистаминовые рецепторы. Кетотифен также препятствует высвобождению лимфокинов и подавляет сенсибилизацию лимфоцитов рекомбинантными цитокинами. У азеластина мембраностабилизирующий эффект слабый и преобладает антигистаминное действие. Кромоглициевая кислота не вызывает блокаду H_1-гистаминовых рецепторов, но обладает некоторыми антиоксидантными свойствами и уменьшает проницаемость кишечной стенки для аллергенов.

Действие стабилизаторов мембран тучных клеток развивается медленно, постепенно: при назначении кромоглициевой кислоты — в течение 2 нед, кетотифена и оксатомида — в течение 1 мес при регулярном применении. Максимальный эффект наблюдается соответственно через 1 и 3 мес от начала приема. В отличие от антигистаминных препаратов и ГКС стабилизаторы мембран тучных клеток не оказывают клинического эффекта при уже развившихся острых аллергических реакциях, непригодны для их купирования, не обладают быстрым противовоспалительным действием.

Эффективность стабилизаторов мембран тучных клеток мало зависит от дозы и почти не увеличивается при ее повышении. Этим достигается только пролонгирование действия. Выраженность превентивного эффекта (частичное или полное торможение аллергической реакции) зависит от индивидуальной чувствительности к аллергену.

Фармакокинетика

Кетотифен и **оксатомид** после приема внутрь практически полностью **всасываются**. Однако **биодоступность** кетотифена составляет примерно 50%, что связано с биотрансформацией первого прохождения через печень. **Максимальная концентрация** в крови кетотифена достигается через 2—4 ч, оксатомида — через 2 ч. Терапевтическая концентрация кетотифена сохраняется 10—12 ч. С белками плазмы кетотифен связывается на 75%, оксатомид — на 98%. $T_{1/2}$ длительный, у кетотифена двухфазный (3—5 и 20—21 ч), у оксатомида — 14 ч. В печени подвергаются глюкуронидации и метилированию. Половина метаболитов кетотифена и 60% — оксатомида **выводится** с желчью. В течение 48 ч с мочой выводится большая часть принятой дозы кетотифена, причем 60—70% — в виде метаболитов, в основном неактивных (кетотифен-N-глюкуронида). Лишь 1% кетотифена и 0,5% оксатомида выделяется в неизмененном виде. Клиренс этих препаратов у детей до 3 лет выше, чем у взрослых. У детей старше 3 лет фармакокинетика не отличается от таковой у взрослых. Кетотифен и оксатомид **проникают** в грудное молоко.

Кромоглициевая кислота практически **не всасывается** из ЖКТ (биодоступность 1%) и при приеме внутрь оказывает местное действие (на слизистую оболочку стенки кишки). С белками плазмы связывается 65% всосавшегося вещества. $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Препарат **выводится** в неизмененном виде с калом, всосавшаяся часть не метаболизируется и экскретируется с мочой и с желчью приблизительно в равных количествах.

Место в терапии

Стабилизаторы мембран тучных клеток представляют собой средства для длительной патогенетической (базисной противоаллергической и противовоспалительной) терапии хронических аллергических заболеваний с воспалительным компонентом.

Кетотифен и **оксатомид** применяются в дерматологии для лечения атопического дерматита, контактно-аллергического дерматита и хронической крапивницы. К другим показаниям относятся сезонный и круглогодичный аллергический ринит и конъюнктивит, бронхиальная астма, особенно ее атопическая форма у детей раннего возраста, атопический нефротический синдром. Минимальная длительность лечения этими препаратами составляет 3—6 мес.

Кромоглициевая кислота применяется внутрь при заболеваниях, в этиологии ко-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 45

торых существенное значение имеет пищевая аллергия, — атопическом дерматите и хронической крапивнице. К другим показаниям относятся аллергическая энтеропатия и неспецифический язвенный колит. Поскольку основным средством предупреждения пищевой аллергии является диета, применение внутрь кромоглициевой кислоты имеет вспомогательное значение. Тем не менее лечение кромоглициевой кислотой больных с пищевой аллергией сопровождается снижением интенсивности кожных проб с пищевыми аллергенами, титра пищевых антител и общего уровня IgE в сыворотке крови. Препарат назначают за 15 мин до еды, как правило, в острый и подострый (неполной ремиссии) периоды атопического дерматита в комбинации с антигистаминными препаратами. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 1,5—6 мес, что обеспечивает достижение стойкой ремиссии заболевания.

Переносимость, побочные эффекты

Стабилизаторы мембран тучных клеток малотоксичны и обычно хорошо переносятся при длительном лечении.

Кетотифен и **оксатомид** могут вызывать сонливость, слабость, утомляемость, легкое головокружение, сухость во рту, повышение аппетита и небольшое увеличение массы тела, иногда умеренно выраженную обратимую тромбоцитопению, дизурию, в редких случаях — аллергические реакции. При приеме оксатомида иногда наблюдались случаи тошноты, рвоты, гепатита, судорог и экстрапирамидных расстройств. При выраженной сонливости эти препараты следует назначать только вечером либо в половинной дозе.

Кромоглициевая кислота при приеме внутрь может вызывать диспепсические явления (тошноту, рвоту, диарею), иногда аллергические реакции (кожную сыпь, боли в суставах).

Противопоказания

Кетотифен и **оксатомид** противопоказаны при их индивидуальной непереносимости, беременности, особенно в I триместре, кормлении грудью. Кроме того, оксатомид не применяется у детей до 2 лет и при тяжелых заболеваниях печени, а азеластин — у детей до 6 лет.

Кромоглициевая кислота противопоказана только при повышенной чувствительности к ней и в I триместре беременности.

Предостережения

При лечении кетотифеном и оксатомидом следует воздержаться от употребления спиртных напитков, вождения автомобиля и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенного внимания и быстрой реакции.

Взаимодействия

Кетотифен и оксатомид усиливают действие снотворных и седативных средств, транквилизаторов, антигистаминных препаратов, наркотических анальгетиков и алкоголя, повышают эффективность ГКС, β-адреномиметиков и теофиллина. Сочетание кетотифена с применением внутрь противодиабетических препаратов может привести к транзиторной тромбоцитопении.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 46

Соли кальция

Указатель описаний ЛС

Кальция глюконат
Кальция хлорид

Механизм действия и фармакологические эффекты

Кальция хлорид и глюконат оказывают быстрое противоаллергическое действие. Механизм действия состоит в резком повышении гистаминопексии, т.е. способности плазмы связывать гистамин. Кроме того, они стимулируют симпатическую нервную систему, усиливают секрецию адреналина мозговым слоем надпочечников, снижают проницаемость сосудов и обладают противовоспалительным и противозудным эффектами.

Фармакокинетика

Соли кальция, особенно кальция хлорид, быстро и **полностью всасываются** из ЖКТ. Распределяются в различные ткани и жидкости организма. **Выводятся** с мочой.

Место в терапии

Кальция хлорид и глюконат наиболее эффективны при острых пищевых или лекарственных аллергических реакциях по типу крапивницы или ангионевротического отека. Иногда они применяются при хронической крапивнице, атопическом дерматите, экземе и псориазе. Предпочтительнее прием этих препаратов внутрь. Не рекомендуется их длительное применение.

Переносимость, побочные эффекты

При п/к или в/м введении хлорида кальция может развиться некроз тканей.

Быстрое в/в введение солей кальция сопряжено с риском нарушений сердечного ритма и гиперкоагуляции вплоть до развития ДВС-синдрома.

При в/в или в/м введении глюконата кальция часто отмечается тошнота, рвота, диарея.

При приеме хлорида кальция внутрь встречается изжога и гастралгия.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 47

Противопоказания

Соли кальция противопоказаны при гиперкальциемии, выраженном атеросклерозе, склонности к тромбообразованию, нефрокальцинозе.

Взаимодействия

Препараты кальция повышают кардиотоксичность хинидина и сердечных гликозидов и снижают гипотензивный эффект блокаторов кальциевых каналов.

Литература

1. *Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: ЗАО «Информатик», 2000.*
2. *Быкова А.А., Закс А.С., Евтеева Т.А., Попыванова Г.А. О механизме действия интала. Хим.-фарм. журнал, 1980; 9: 11—13.*
3. *Липец М.Е., Лопатко В.И. Применение задитена в комплексном лечении аллергических заболеваний кожи у детей. Вестник дерматологии, 1989; 7: 43—47.*
4. *Ногаллер А.М., Орлов В.А., Луняков А.С. и др. Лечение больных пищевой аллергией с применением налкрома. Тер. арх., 1989; 2: 115—118.*
5. *Полсачева О.В. Лечение пищевой и лекарственной аллергии, поллинозов препаратами кромогликата натрия. Иммунология, 1994; 4: 30—33.*
6. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова В.В. Аллергические заболевания. М.: Медицина, 1984.*
7. *Ротлендер А.М. и др. Эффективность лечения налкромом детей с пищевой аллергией. Педиатрия, 1993; 3 с.*

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 48

Глава 3. Глюкокортикоиды

Указатель описаний ЛС

Алклометазон
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Бетаметазон/салициловая кислота
Акридерм СК 626
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин
Акридерм ГК 625
Тридерм 766
Будесонид
Гидрокортизон 643
Гидрокортизона бутират
Латикорт 690
Локоид 691
Дезоксиметазон* 652
Дексаметазон
Дифлукортолон*
Клобетазол 684
Метилпреднизолон 709
Мометазон
Элоком 794
Мометазон/салициловая кислота
Элоком С 795
Преднизолон 732
Предникарбат**
Триамцинолон 758
Флуклоролон*
Флуметазон**
Флуокортолон**
Флуоцинолона ацетонид . . .771
Флуцинонид*
Флурандренолон*
Флутиказон
Хальцинонид*

Этап внедрения в клиническую практику глюкокортикоидов (ГКС) можно считать революционным в лечении воспалительных заболеваний кожи. Одним из первых препаратов был гидрокортизон, синтезируемый корой надпочечников и под влиянием адренокортикотропного гормона (АКТГ) выделяющийся в кровь. Практика показала, что этот глюкокортикоид малоэффективен для лечения тяжелых форм воспаления и требует длительного применения, однако отмечены его благоприятное действие на некоторые легкие формы воспаления и невысокая токсичность. Сейчас в дерматологической практике нашли широкое применение синтетические дериваты гидрокортизона, которые обладают гораздо большей эффективностью. Они получены в результате галогенизации, эстерификации и добавления двойной связи между первым и вторым атомами углерода.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и противотоксическое действия. Следует отметить также иммунодепрессивный эффект глюкокортикоидов, позволяющий применять их при иммунопатологических, в т.ч. аутоиммунных заболеваниях.

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан со способностью препаратов этой группы увеличивать экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, ингибирующих фосфолипазу A_2. Это приводит к уменьшению высвобождения из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и образования из нее медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов. Глюкокортикоиды повышают связывание гистамина и серотонина в коже, понижают чувствительность нервных окончаний к нейропептидам и гистамину. Препараты этой группы тормозят синтез интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, других противовоспалительных цитокинов, а также миграцию эозинофилов и пролиферацию Т-лимфоцитов. Они тормозят синтез глюкозамингликанов, коллагена и эластина, уменьшают количество в эпидермисе клеток Лангерганса, а в дерме — тучных клеток. Глюкокортикоиды способствуют уменьшению сосудистой проницаемости и оказывают сосудосуживающий эффект, потенцируемый катехоламинами.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 49

Попадая в системный кровоток, глюкокортикоиды подавляют функцию системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники и угнетают иммунные реакции.

Природный гидрокортизон, применяемый наружно в виде 1% мази, обладает мало выраженным местным действием вследствие его относительно слабого связывания со ГКС-рецепторами клеток кожи и медленного проникновения в эпидермис. Глюкокортикоиды нового поколения, полученные путем эстерификации, обладают несравненно бóльшим эффектом при наружном применении, т.к. хоть имеют и невысокое сродство к рецепторам, но хорошо проникают через роговой слой кожи. Присутствующие в коже ферменты — эстеразы — расщепляют эфирные связи и «активируют» глюкокортикоиды в месте действия.

Фармакокинетика

Синтетические глюкокортикоиды для приема внутрь **всасываются** из ЖКТ быстро и полностью. При в/м введении **абсорбция** зависит от лекарственной формы (сукцинаты и гемисукцинаты всасываются быстро, ацетаты — медленно). Глюкокортикоиды хорошо **проникают** через слизистые оболочки и гистогематические барьеры. Подвергаются биотрансформации в печени и **выводятся** преимущественно с мочой **(табл. 3.1)**.

При аппликации на здоровую кожу глюкокортикоиды абсорбируются очень незначительно. Так, всасывается примерно 1% дозы р-ра гидрокортизона, наносимого на переднюю поверхность предплечья. Наложение на обработанную поверхность непроницаемой пленки является эффективным методом увеличения проницаемости, десятикратно повышающим абсорбцию. В проницаемости глюкокортикоидов наблюдаются заметные региональные анатомические отличия. По сравнению с абсорбцией в зоне предплечья всасывание гидрокортизона через кожу подошвы равно 0,14%, ладоней — 0,83%, скальпа — 3,5%, лба — 6%, вульвы — 9% и мошонки — 42%. Проницаемость воспаленной кожи при атопическом дерматите повышается в несколько раз; а при таких тяжелых эксфолиативных заболеваниях, как псориатическая эритродермия, барьер для пенетрации незначителен. Экспериментальные исследования абсорбции гидрокортизона через кожу не выявили значительного повышения концентрации препарата при повторном применении в сравнении с однократной дозой. После **наружного** нанесения глюкокортикоида его проникновение в кожу осуществляется 3 основными путями: через роговой слой эпидермиса, волосяные мешочки и железы (сальные и потовые). Скорость проникновения препарата зависит как от липофильности соединения, так и от лекарственной формы. Глюкокортикоиды в мазях несколько более активны, чем в кремах или лосьонах. Не наблюдается линейной зависимости абсорбции глюкокортикоидов через кожу от концентрации препарата. Повышение концентрации глюкокортикоидов увеличивает проницаемость, но, например, десятикратное увеличение концентрации гидрокортизона вызывает только четырехкратное повышение всасывания. Резорбция будесонида из мази происходит медленнее, чем из крема, и эффект со-

Таблица 3.1. Фармакокинетические параметры некоторых глюкокортикоидов

ЛС	Связь с белками	T_{max}	$T_{1/2}$, ч	Экскреция
Беклометазон	87%	1 ч	3—15	С желчью, почками 10—15%
Будесонид	88%	45—90 мин	2,8	С мочой и желчью
Гидрокортизон	С транскортином — 80%, с альбуминами — 10%	1 ч		С мочой
Дексаметазон	60—70%		5	С мочой
Преднизолон	80—90%		3	С мочой
Триамцинолон	40%	1 ч	5	С мочой

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 50

хранится более длительное время, поэтому для лечения хронических процессов предпочтительнее использовать мазь. Алклометазон, входящий в состав только наружных лекарственных средств, с интактной кожи абсорбируется в течение 8 ч (3%). Метилпреднизолон отличается быстрым проникновением через кожные покровы. Он подвергается гидролизу с образованием активного метаболита — 6-α-метилпреднизолон-17-пропионата. Исследования показали, что примерно 0,4% нанесенного на неповрежденную кожу (без окклюзионной повязки) 0,1% крема мометазона фуроата обнаруживалось в системе кровообращения через 8 ч. Этот показатель для мази мометазона фуроата 0,1% составил 0,7%.

Место в терапии

Со времени введения в лечебную практику глюкокортикоидов применение их в дерматологии стало находить все большее распространение. Назначение ГКС-терапии показано при следующих кожных заболеваниях: дерматозы различной этиологии, псориаз (кроме распространенного бляшечного), экзема (атопическая, детская, дискоидная), узловая почесуха (Гайда), нейродермит, простой и плоский лишай, себорейный дерматит, контактный дерматит, дискоидная красная волчанка, генерализованная эритродермия (как вспомогательное средство). При тяжелом течении атопического дерматита назначение топических глюкокортикоидов более целесообразно, чем системных.

Глюкокортикоиды классифицируются по силе терапевтического действия. Высокоактивные препараты обычно применяют при плоском лишае и дискоидной красной волчанке. Средней активности препараты назначают при псориазе. Слабоактивный препарат гидрокортизон эффективен при экземе.

Согласно европейской классификации топических глюкокортикоидов по противовоспалительной активности можно выделить 4 класса.

Слабые (класс I):
- гидрокортизон 0,1—1%;
- флуоцинолона ацетонид 0,0025%.

Средние (класс II):
- алклометазона дипропионат 0,05%;
- бетаметазона валерат 0,025%;
- дезоксиметазон 0,05%;
- клобетазола бутират 0,05%;
- предникарбат;
- триамцинолона ацетонид 0,02; 0,05%;
- флуокортолон (гексаноат 0,1—0,25%/пивалат 0,1—0,25%);
- флуоцинолона ацетонид 0,00625%;
- флурандренолон 0,0125%.

Сильные (класс III):
- бетаметазона валерат 0,1%;
- бетаметазона дипропионат 0,025; 0,05%;
- будесонид 0,025%;
- гидрокортизона бутират 0,1%;
- дезоксиметазон 0,25%;
- дифлукортолона валерат 0,1%;
- метилпреднизолона ацепонат 0,1%;
- мометазона фуроат 0,1%;
- триамцинолона ацетонид 0,1%;
- флуклоролона ацетонид 0,025%;
- флуцинонид 0,05%.

Очень сильные (класс IV):
- дифлукортолона валерат 0,3%;
- клобетазола пропионат 0,05%;
- хальцинонид 0,1%.

Эффективность местных глюкокортикоидов зависит от их проникновения в эпидермис и дерму. При мокнутии, в косметологии, на волосистую часть головы рекомендуется применять ГКС в виде эмульсий или лосьонов. Кремы следует назначать при мокнутии, в складках, при острой и подострой стадиях воспаления. Мази показаны при подострой и хронической стадиях воспаления, жирные мази — при хроническом процессе и при лихенификации, хронической сухости.

При наличии вторичного инфицирования у больных с гормоночувствительными дерматозами обоснованным является использование глюкокортикоидов в комбинации с противогрибковыми и антибактериальными препаратами.

Следует отметить, что длительное применение глюкокортикоидов в дерматологии следует ограничить их назначением при тяжелых заболеваниях, таких как

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 51

пузырчатка и генерализованный эксфолиативный дерматит.

Переносимость, побочные эффекты

Системное побочное действие глюкокортикоидов состоит в способности подавлять гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Хотя у большинства пациентов выявляются лишь изменения в лабораторных анализах, встречаются случаи серьезного нарушения стресс-реактивности. Если лечение глюкокортикоидами продолжалось месяцами, пациентам во время стресса необходимо проводить дополнительную ГКС-терапию. Снижать дозу глюкокортикоидов при длительном лечении необходимо медленно. При быстром снижении дозы симптомы заболевания могут появиться снова или даже усилиться.

В результате длительного применения местных глюкокортикоидов в больших дозах может развиться ятрогенный синдром Кушинга. При непродолжительном использовании (менее 1 нед) даже больших доз топических глюкокортикоидов серьезные побочные эффекты обычно не отмечаются.

Под действием препаратов глюкокортикоидов происходит разрушение белков, усиление глюконеогенеза (использование аминокислот для продукции глюкозы) повышает потребность в инсулине, приводит к увеличению массы тела, отложению жира, потере мышечной массы, развитию стероидного сахарного диабета. Вымывание кальция из костей ведет к возникновению остеопороза.

Длительное применение глюкокортикоидов, оказывающих, помимо глюкокортикоидного, минералокортикоидное действие (гидрокортизон), приводит к задержке натрия, воды и потере калия. Это ведет к гипокалиемическому и гипохлоремическому алкалозу и повышению АД. У больных с заболеваниями сердца может развиться сердечная недостаточность.

Применение фторсодержащих глюкокортикоидов сопровождается развитием побочных эффектов, ограничивающих возможность их длительного употребления и использования в детской дерматологии: при атрофии кожи (втянутая, светлая, часто сморщенная, похожая на сигаретную бумагу кожа с возвышающимися телеангиэктазиями и тенденцией к развитию пурпуры и экхимозов), стероидной розеоле (с упорной эритемой, сосудистой телеангиэктазией, пустулами и папулами, расположенными центрально на лице), периоральном дерматите, стероидных угрях, вторичных инфекциях кожи, гипопигментации, гипертрихозе, контактном аллергическом дерматите.

Современные местные глюкокортикоиды (мометазона фуроат, метилпреднизолона ацепонат) характеризуются высокой как системной, так и местной безопасностью, что расширило возможности наружной ГКС-терапии.

Противопоказания

Глюкокортикоиды противопоказаны при гиперчувствительности к ним, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии и декомпенсированном сахарном диабете, активной форме туберкулеза, острой вирусной инфекции, глаукоме, психических заболеваниях.

Предостережения

При длительном лечении развивается атрофия кожи (которая может быть не полностью обратима), местный гирсутизм у женщин молодого возраста, местная депигментация кожи и акне. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может происходить при нанесении препарата, обладающего слабой активностью, на участок кожи, составляющий 20% поверхности тела, и под плотно закрытой повязкой. При назначении глюкокортикоидов следует учесть, что при их резкой отмене возможно обострение заболевания, в этом случае лечение следует возобновить.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 52

В определенных клинических ситуациях целесообразно использование инъекцией малорастворимых солей триамцинолона и бетаметазона ацетата или фосфата в область поражения. В месте инъекции глюкокортикоидов постепенно освобождаются в течение 3—4 нед. Этот вид терапии часто эффективен при поражениях, наименее чувствительных к топическим глюкокортикоидам (келоиды, гипертрофические рубцы, гипертрофический плоский лишай, гнездная плешивость и т.д.).

В процессе лечения необходимы консультации окулиста, контроль АД, водно-электролитного баланса, уровня сахара в крови. При длительной терапии для уменьшения побочных эффектов оправдано назначение анаболических стероидов, а также увеличение поступление калия.

Взаимодействия

Индукторы ферментов печени снижают как терапевтический, так и токсический эффекты глюкокортикоидов, эстрогены и пероральные контрацептивы, наоборот, их усиливают. Совместное применение сердечных гликозидов, диуретиков (вызывающих дефицит калия), амфотерицина В, ингибиторов карбоангидразы и глюкокортикоидов повышает риск возникновения аритмии и гипокалиемии. Вероятность развития язвенно-эрозивных поражений ЖКТ при приеме глюкокортикоидов повышают алкоголь и НПВС. Системное применение глюкокортикоидов ослабляет гипогликемизирующую активность противодиабетических средств и инсулина, натрийуретическую и диуретическую активность мочегонных средств, эффективность вакцин, снижает концентрацию в крови салицилатов, мексилетина. Глюкокортикоиды уменьшают противосвертывающий эффект антикоагулянтов.

Литература

1. *Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2000; 76 с.*
2. *Бертрам Г., Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. СПб.: Невский Диалект, 2000; 2: 131—564.*
3. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. ООО «Губернская медицина», 2001.*
4. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1991.*
5. *Петрова Г.А. Наружная кортикостероидная терапия дерматозов. Н. Новгород: НГМА, 2000.*
6. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 142—180.*
7. *Barnes P.J., Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: Molecular mechanisms. Trends. Pharmacol. Sci. 1993; 14: 436.*

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 53

Глава 4. Нестероидные противовоспалительные средства

Указатель описаний ЛС

Коксибы
Рофекоксиб
Целекоксиб

Производные антраниловой кислоты
Мефенамовая кислота**
Флуфенамовая кислота**

Производные индолуксусной кислоты
Индометацин

Производные пропионовой кислоты
Ибупрофен
Кетопрофен
Напроксен
Фенопрофен**
Флурбипрофен

Производные фенилуксусной кислоты
Диклофенак

Производные энолиевой кислоты
Мелоксикам 704

Салицилаты
Ацетилсалициловая кислота
Салициловая кислота 745

Препараты других групп
Диметилсульфоксид 656

Для лечения больных с аллергическими дерматозами издавна рекомендовались противовоспалительные средства, поскольку реакция антиген-антитело всегда сопровождается воспалением.

К основным нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), применяемым при многих хронических рецидивирующих дерматозах, относятся **салицилаты** (салициловая кислота и др.), которые обладают также гипосенсибилизирующими свойствами, **производные антраниловой кислоты** (флуфенамовая, мефенамовая кислоты), **производные пропионовой** (ибупрофен, напроксен, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен), **фенилуксусной** (диклофенак), **индолуксусной** (индометацин), **энолиевой кислот** (мелоксикам), **коксибы** (рофекоксиб, целекоксиб).

Салициловая кислота входит в состав многих ЛС для наружного применения. В зависимости от дозы, способа применения и лекарственной формы салициловая кислота помимо противовоспалительного эффекта обладает различными необходимыми в дерматологической практике свойствами: кератолитическим, кератопластическим, антифлогистическим, антисептическим и противозудным.

Механизм действия и фармакологические эффекты

НПВС подавляют экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Противовоспалительный эффект НПВС связан с влиянием на разные звенья регуляции гомеостаза.

НПВС оказывают ингибирующее влияние на синтез простагландинов, связанное с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), причем их противовоспалительная активность часто коррелирует с силой этого эффекта. Условно наиболее активные НПВС иногда обозначают как антипростагландиновые вещества.

Ингибирование биосинтеза простагландинов, вызываемое НПВС, ведет не только к уменьшению воспаления, но и к ослаблению альгогенного действия брадикинина, т.е. противовоспалительный и анальгезирующий эффекты НПВС взаимосвязаны. Взаимная связь определяется и влиянием на нервную систему. Анальгезирующий компонент способствует облегчению течения воспалительного процесса, а уменьшение воспаления

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 54

служит причинным элементом болеутоляющего эффекта. НПВС уменьшают влияние брадикинина, гистамина и других биологически активных веществ на проницаемость сосудов, а также снижают активность некоторых ферментов, участвующих в образовании «медиаторов воспаления». Одним из механизмов действия НПВС является нормализующее влияние на повышенную проницаемость капилляров и процессы микроциркуляции, в т.ч. за счет их антиагрегантной и фибринолитической активности. Некоторые **салицилаты** (в частности, ацетилсалициловая кислота) снижают миграцию лейкоцитов, подавляют агрегацию тромбоцитов, что способствует улучшению реологических свойств крови.

Кроме того, НПВС оказывают стабилизирующее влияние на мембраны лизосом, что приводит к торможению клеточной реакции на флогогенное раздражение, на комплекс антиген-антитело и тормозит высвобождение протеаз (такое действие присуще, в частности, салицилатам, индометацину, фенилбутазону). Эти препараты предотвращают денатурацию белков и обладают антикомплементарной активностью, тормозят свободнорадикальные реакции.

НПВС ингибируют фосфодиэстеразу и повышают концентрацию внутриклеточного цАМФ, снижают содержание в клетках АТФ, что ведет к уменьшению энергетического обеспечения биохимических процессов, играющих роль в воспалении (увеличивающих, в частности, сосудистую проницаемость и миграцию лейкоцитов).

Жаропонижающее действие НПВС объясняется их влиянием на возбудимость центров терморегуляции промежуточного мозга.

Противовоспалительным, анальгезирующим, антисептическим действием обладает **диметилсульфоксид**. Помимо этого, диметилсульфоксид обладает слабо выраженным антигистаминным и фибринолитическим свойствами.

Кератолитический эффект **салициловой кислоты** связан с уменьшением силы сцепления между эпителиоцитами, повышением гидратации кератина. Степень кератолитического эффекта зависит от концентрации салициловой кислоты, а также от основы (р-р, мазь или паста). В относительно небольших концентрациях (2—5%) салициловая кислота оказывает отшелушивающее, антигиперкератическое действие (например, при псориазе, ихтиозе). При концентрации более 5% она вызывает отслойку эпидермиса, что используется для удаления очагов гиперкератоза при ладонно-подошвенных кератодермиях, а также с целью отслойки роговых масс при дерматофитиях. В низких концентрациях (0,5—1% — в мази, до 2% — в пасте) салициловая кислота оказывает кератопластический, противовоспалительный и противозудный эффекты.

Фармакокинетика

Салицилаты быстро всасываются в желудке и верхней части тонкой кишки. Большинство препаратов этой группы при абсорбции подвергается пресистемной элиминации в стенке кишечника и в печени (деацетилируется). **Максимальная концентрация** в плазме крови достигается в течение 1—2 ч. Кислая среда желудка способствует сохранению большей части салицилатов в неионизированной форме, что повышает всасывание. Однако, когда большое количество салицилата накапливается в клетках слизистой оболочки, препарат может повреждать слизистый барьер. Салицилаты **связываются** с альбуминами, но с повышением концентрации препаратов в сыворотке большая часть их дозы остается в несвязанной форме, доступной для тканей. Из организма салицилаты **выводятся** почками как в неизмененном виде, так и в форме водорастворимых конъюгатов (глюкуронидов с простой и сложной эфирной связью, салицилуровой кислоты). При использовании малых доз салицилатов, как правило, выведение соответствует правилам кинетики первого порядка ($T_{1/2}$ = 3—5 ч). При более высоких дозах наступает насыщение ферментов печени, которые катализируют образование метаболитов салицилатов (салицилфенилглюкуронидов и салицилуровой кислоты).

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 55

Элиминация в этом случае подчиняется кинетике нулевого порядка. Большая часть препарата в организме и более 80% выделяющегося с мочой находятся в неизмененном виде (в виде салициловой кислоты), период полувыведения возрастает в 3 и более раз.

Входящая в состав наружных лекарственных форм салициловая кислота легко проникает в кожу и распределяется во внеклеточном пространстве, достигая максимального уровня в плазме через 6—12 ч после аппликации. Поскольку 50—80% салицилата связывается с альбуминами, у пациентов с гипоальбуминемией обнаруживается временное повышение уровня свободных салицилатов в плазме. Метаболиты применяемой местно салициловой кислоты, выделяющиеся с мочой, — это салицилуровая кислота, ацильные и фенольные глюкурониды салициловой кислоты. Только 6% от общего количества выводимого почками препарата являются неизмененной салициловой кислотой. Приблизительно 95% разовой дозы салициловой кислоты экскретируется с мочой в течение 24 ч.

Производные **антраниловой кислоты** (флуфенамовая, мефенамовая кислоты) имеют элементы структурного сходства с салициловой кислотой и ее производными. После приема внутрь они быстро и полно **всасываются**, достигая **максимальной концентрации** через 2—4 ч. В отличие от производных салициловой кислоты в данном случае существует линейная зависимость между принятой дозой и концентрацией действующего вещества в крови. Равновесная концентрация препаратов достигается в течение 2 сут. В сосудистом русле производные антраниловой кислоты связываются с альбуминами. Период полувыведения обычно не превышает 5 ч. При прохождении через печень препараты подвергаются окислению, гидролизу, а также образуют конъюгаты с глюкуронидами. Около 70% принятой дозы **выводится** с мочой в неизмененном виде или в виде продуктов биотрансформации.

Производные **пропионовой кислоты** (ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен) быстро **абсорбируются** из ЖКТ. Относительная **биодоступность** составляет 80—90%. **Связывание** с белками плазмы — 99%. **Максимальная концентрация** в крови для всех препаратов этой группы достигается в течение 2 ч. Равновесная концентрация кетопрофена достигается уже через 24 ч после начала регулярного приема, а напроксена — только через 4—5 дней. Ибупрофен медленно проникает в полость сустава, но задерживается в синовиальной ткани, создавая в ней бóльшие концентрации, чем в плазме. При однократном приеме эффект сохраняется 8 ч. Напроксен и кетопрофен в синовиальной ткани обнаруживаются в концентрациях меньших, чем в плазме крови, но в пределах терапевтически эффективной. Производные пропионовой кислоты **метаболизируются** в печени и **выводятся** почками в основном в виде глюкуронидов. Терапевтический эффект напроксена сохраняется 10 ч, кетопрофена — 6—8 ч.

Производные **фенилуксусной кислоты** (диклофенак) после введения внутрь хорошо **абсорбируются** из ЖКТ, пища может замедлять скорость всасывания, не влияя на полноту. **Максимальная концентрация** в плазме достигается через 1—2 ч. Концентрация препарата в плазме крови находится в линейной зависимости от введенной дозы. **Биодоступность** составляет около 50%, препарат интенсивно подвергается пресистемной элиминации. Хорошо **проникает** в ткани и синовиальную жидкость, где его концентрация растет медленно, через 4 ч достигая более высоких значений, чем в плазме. Около 65% дозы **метаболизируется** в печени и **выводится** с мочой в виде неактивных производных. Примерно 35% выводится в виде метаболитов с калом. Период полувыведения из плазмы составляет 2 ч, синовиальной жидкости — 3—6 ч.

Производное **индолуксусной кислоты** — индометацин — после приема внутрь быстро и почти полностью **абсорбируется** из кишечника. **Биодоступность** выше, чем у диклофенака приблизительно в 1,5 раза (78%). Связь указанных препаратов с белками плазмы крови — свы-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 56

ше 99%. Более половины введенного препарата **метаболизируется** в печени и **выводится** почками в виде неактивных производных. Период полувыведения индометацина — 4—9 ч.

Производное **энолиевой кислоты** — мелоксикам — хорошо **абсорбируется**, **связывается** с белками на 99%, хорошо проходит гистогематические барьеры и проникает в синовиальную жидкость. Подвергается окислению в печени с образованием неактивных метаболитов. Мелоксикам имеет большой период полувыведения (20 ч), что позволяет принимать его 1 р/сут.

Целекоксиб и **рофекоксиб** хорошо **всасываются** из ЖКТ. Прием жирной пищи замедляет их абсорбцию. Целекоксиб и рофекоксиб также характеризуются длительным периодом полувыведения из плазмы, что позволяет назначать их 1, максимум 2 р/сут. Препараты равномерно распределяются в тканях, **проникают** через ГЭБ, **метаболизируются** в печени.

Диметилсульфоксид отличается высокой скоростью проникновения через биологические мембраны клеток кожи и слизистых оболочек, а также микробных клеток. Он хорошо всасывается через кожу и попадает в системный кровоток.

Основные фармакокинетические параметры некоторых НПВС указаны в **таблице 4.1**.

Место в терапии

Основные показания к назначению системных НПВС в дерматологии — псориатический артрит, псориатрический спондилит, артропатия другой этиологии. Не излечивая данные заболевания, но уменьшая отечность, ослабляя боли и активизируя функцию сустава, НПВС значительно улучшают клиническое состояние больных, сокращают период нетрудоспособности. Производные **фенилуксусной кислоты** (диклофенак) по противовоспалительной активности превосходят ацетилсалициловую кислоту, фенилбутазон, ибупрофен. Имеются данные о большей выраженности клинического эффекта и лучшей переносимости диклофенака по сравнению с индометацином. Все перечисленные НПВС являются ингибиторами как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1, принимающей участие в синтезе простагландинов, защищающих слизистую оболочку желудка. Применение неселективных НПВС вызывает повреждение слизистой оболочки желудка, поэтому для избежания этого побочного эффекта и сохранения противовоспалительного в последнее время рекомендуется назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 — мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб.

Препараты для наружного применения, содержащие салицилаты (салициловую кислоту), являются основными средствами при лечении псориаза, особенно в прогрессирующей стадии (в виде 0,5—2% мазей), в сочетании с 2% амидохлоридом ртути — для лечения псориаза, локализованного в волосистой части головы. Часто для терапии некоторых форм псориаза используются комбинированные мази, содержащие помимо салициловой кислоты ГКС и антибактериальные средства. Для лечения ихтиоза и ихтиозоформного дерматоза применяют 1—2% салициловый крем. При ладонно-подошвенных кератодермиях для отслойки роговых масс рекомендуется применение крема, содержащего 5—10% салициловой кислоты. Комбинация салициловой и молочной кислот в коллодии используется для размягчения поверхности бородавок. Салициловая кислота также входит в состав комбинированных препаратов для лечения мозолей. При грибковых заболеваниях она применяется в виде 1—5% спиртовых р-ров, мазей, паст, присыпок самостоятельно или как один из компонентов комбинированных антимикотических препаратов.

Диметилсульфоксид широко применяется в дерматологической практике в виде растворов, а также в комбинации с ГКС, антибиотиками для лечения гнойничковых заболеваний кожи, кожной красной волчанки, экземы, микозов стоп, ожогов, гнойных ран и алопеции.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 57

Таблица 4.1. Фармакокинетические параметры некоторых НПВС

Группа	F, %	Связь с белками, %	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Экскреция
Салицилаты (д/внут. прим.): **ацетилсалициловая кислота**		75—90	1—2	6—8 (салициламид), 3—5	Почками
Салицилаты (д/нар. прим.)		50—80	6—12		Почками (6% — в неизмененном виде)
Производные антраниловой кислоты: **мефенамовая кислота**			2—4	4—6	Почками (70% дозы)
Производные пропионовой кислоты: **кетопрофен**	90		1—2	1,6—1,9	Почками, через ЖКТ — 1%
ибупрофен	80	Около 99	0,5—1	2—2,5	Почками (1% — в неизмененном виде)
напроксен	95		2—3	12—15	Почками (10% — в неизмененном виде), с желчью — 0,5—2,5% от дозы
Производные фенилуксусной кислоты: **диклофенак**	50	99	1—2	2	Почками — 65%, через ЖКТ — 35%
Производные индолуксусной кислоты: **индометацин**	78	99	1—3	4—9	Почками 70% (20% — в неизмененном виде), через ЖКТ — 30%
Производные энолиевой кислоты: **мелоксикам**		99		20	Почками 50% и желчью 50% (5% неизмененного препарата)
Коксибы: **целекоксиб**		97	2—3	8—12	Почками 1% (в неизмененном виде) и желчью (в виде неактивных метаболитов)

Переносимость, побочные эффекты

При приеме НПВС чаще всего наблюдаются побочные действия со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, изжога, анорексия, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки, при длительном приеме — желудочно-кишечные кровотечения. Часто развиваются аллергические реакции — бронхоспазм, крапивница, реже — отек Квинке, «аспириновая астма», отек легких и анафилактический шок. Были зарегистрированы случаи синдрома Стивенса—Джонсона после приема диклофенака и кетопрофена. Со стороны системы кроветворения встречаются тромбоцитопения, анемия,

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 58

агранулоцитоз, лейкопения. При приеме фенилуксусной кислоты описаны гипергликемия и глюкозурия. Реже отмечаются реакции со стороны ЦНС — нарушения зрения, концентрации внимания, дезориентация, депрессия, головная боль, шум в ушах, расстройства сна. При приеме некоторых НПВС, в частности производных пропионовой кислоты, наблюдаются нарушения функций почек и печени. Повышение АД нередко встречается на фоне приема производных фенилуксусной и пропионовых кислот.

Поскольку все НПВС оказывают раздражающее и ульцерогенное действие на ЖКТ, во время длительной терапии необходимо регулярно производить анализ кала на скрытую кровь. Побочное действие на ЖКТ можно уменьшить за счет использования кишечно-растворимых таблеток, приема НПВС после еды, сочетания с препаратами ПГЕ (мизопростолом), ингибиторами «протонной помпы» или H_2-гистаминоблокаторами, донаторами NO, применения селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 отличаются от остальных НПВС щадящим действием на слизистую оболочку желудка, что понижает риск возникновения эрозивно-язвенных поражений. Однако они, как и другие НПВС, могут провоцировать приступ бронхиальной астмы. Также могут наблюдаться нарушения функции почек и печени, зрения, концентрации внимания, дезориентация, головная боль, шум в ушах, повышение АД, аллергические реакции.

В процессе лечения препаратами салициловой кислоты для наружного применения может наблюдаться усиление воспаления, главным образом за счет раздражающего эффекта, если мазь сразу назначать в повышенной концентрации. При нанесении мази большой концентрации с целью отслойки рогового слоя эпидермиса в процессе лечения эпидермофитии стоп (особенно дисгидротической) возможно обострение процесса и появление вторичных высыпаний. При всасывании больших количеств салициловой кислоты существует опасность интоксикации, особенно у детей. Клинически это проявляется признаками, характерными при передозировках салицилатами: шум в ушах, головокружение, потливость, ослабление слуха. В тяжелых случаях могут развиваться судороги, геморрагический синдром, угнетение дыхания, нарушения функций печени и почек.

Диметилсульфоксид часто вызывает эритему, аллергические реакции, контактный дерматит, сухость кожи, жжение и зуд.

При передозировке НПВС наблюдаются головокружение, спутанность сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечные кровотечения, гипервентиляция, расстройства функций печени и почек, судороги. Необходимо срочное промывание желудка, введение активированного угля, симптоматическая терапия, направленная на понижение АД, устранение нарушений функции почек, купирование судорог. Форсированный диурез и гемодиализ в большинстве случаев не эффективны.

Противопоказания

Противопоказанием для приема большинства НПВС являются язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, воспалительные заболевания ЖКТ, тяжелые заболевания печени и почек, угнетение костно-мозгового кроветворения (гипопластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), геморрагический диатез, приступы бронхиальной астмы в анамнезе, связанные с приемом НПВС, гиперчувствительность, а также портальная гипертензия, артериальная гипертония, тяжелая сердечная недостаточность, заболевания зрительного нерва, скотома, амблиопия, беременность и кормление грудью.

Препараты, содержащие **салициловую кислоту**, не рекомендуется применять при индивидуальной непереносимости, нарушении функции почек, при пониженной свертываемости крови, геморрагическом диатезе, анемии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, при беременности.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 59

Так как **диметилсульфоксид**, применяемый наружно, хорошо проникает в системный кровоток, помимо индивидуальной непереносимости препарата противопоказаниями для его применения являются почечная недостаточность, ишемия головного мозга, ишемическая болезнь сердца, выраженный атеросклероз, глаукома, катаракта, беременность и кормление грудью.

Предостережения

Во избежание отравления, которое может закончиться летально, не следует наносить на большие поверхности кожи мази с содержанием более 1—2% салициловой кислоты. Детям даже в этой концентрации мазь должна применяться только на ограниченных участках тела. С большой осторожностью следует назначать препараты, содержащие салициловую кислоту, больным с повышенной чувствительностью к пенициллину и пациентам, страдающим бронхиальной астмой.

НПВС не рекомендуется применять при беременности и кормлении грудью. У пациентов с тяжелой печеночной патологией необходимо контролировать уровень билирубина, трансаминаз; у больных с заболеваниями почек — анализы мочи и клиренс эндогенного креатинина; у лиц с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью требуется ежедневный контроль диуреза, массы тела, АД. При появлении нарушений зрения необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. В период лечения следует ограничить прием спиртных напитков.

Взаимодействия

НПВС увеличивают токсичность метотрексата и препаратов лития, повышают риск геморрагических осложнений при совместном применении с антикоагулянтами, усиливают эффект оральных противодиабетических препаратов и алкоголя.

НПВС — производные **пропионовой кислоты** — снижают антигипертензивную активность ингибиторов АПФ, натрийуретическую — фуросемида и гипотиазида, усиливают эффект ГКС, ослабляют действие спиронолактона, периферических вазодилататоров, некоторые НПВС (напроксен) несовместимы с препаратами, содержащими эрготамин и его производные.

НПВС — производные **фенилуксусной** и **индолуксусной кислоты** — повышают концентрацию в крови дигоксина, уменьшают эффект диуретиков, повышают концентрацию хинолонов, увеличивают токсичность циклоспорина, повышают риск гиперкалиемии на фоне приема калийсберегающих диуретиков, вероятность развития побочных эффектов глюкокортикоидов, ослабляют антигипертензивное действие β-адреноблокаторов и других гипотензивных средств.

Эффект НПВС — производных **антраниловой кислоты** — усиливают анальгин и салицилаты; тиамин, пиридоксина гидрохлорид, барбитураты, производные фенотиазина, наркотические анальгетики, кофеин, фенацетин, димедрол потенцируют анальгезию.

НПВС — производные **энолиевой кислоты**, как и некоторые другие НПВС, могут усиливать гематологическую токсичность метотрексата. Есть информация, что мелоксикам снижает активность пероральных контрацептивов.

Целекоксиб уменьшает активность ингибиторов АПФ, фуросемида и гипотиазида. Антациды снижают степень всасывания препарата на 10%. При назначении его совместно с варфарином повышается риск возникновения кровотечений.

Салицилаты и **мелоксикам** усиливают действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков. **Салицилаты** усиливают побочные эффекты минералокортикоидов, глюкокортикоидов, эстрогенов, гепато- и нефротоксических препаратов, снижают эффективность гипотензивных и мочегонных средств.

Антациды и **колестирамин** снижают абсорбцию НПВС.

Салициловая кислота в наружных лекарственных формах повышает способность других ЛС, в частности глюкокор-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 60

тикоидов, проникать через кожу. На этом основании ее добавляют в некоторые мази, содержащие ГКС.

Литература

1. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов. М.: ООО «Губернская медицина», 2001.*
2. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. М.: Медицина, 1993; 1 с.*
3. *Мордовцев В.Н., Кешилева З.Б. Фармакотерапия в дерматологии. Алматы: Казахстан, 1994; 142—157.*
4. *Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. М.: Медицина, 1985.*
5. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 142—180.*

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 61

Глава 5. Медленно действующие противовоспалительные средства

Производные 4-аминохинолина 62
Соли золота 66
Производные 5-аминосалициловой кислоты 69
Препараты других групп 72

Медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС, длительно действующие ПВС, базисные, патогенетические ПВС, модифицирующие болезнь, «малые» иммунодепрессанты) характеризуются медленным началом терапевтического действия с продолжительным латентным периодом, но с сохранением эффекта в течение длительного времени.

МДПВС приводят к более глубокому подавлению проявлений иммунопатологического воспалительного процесса по сравнению с НПВС и ГКС. Однако они не оказывают влияния на острые воспалительные реакции.

К МДПВС можно условно отнести препараты разных групп с различным механизмом действия: производные 4-аминохинолина, соли золота, производные 5-аминосалициловой кислоты, пеницилламин.

В широком смысле слова к МДПВС относятся также иммунодепрессанты (цитостатики) и иммуномодуляторы. Они рассматриваются в отдельных главах.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 62

Производные 4-аминохинолина

Указатель описаний ЛС

Гидроксихлорохин 648
Хлорохин 776

К производным 4-аминохинолина относятся хлорохин и гидроксихлорохин, первоначально предложенные и применяющиеся в качестве противомалярийных средств. В течение полувека препараты этой группы используются и для лечения внутренних болезней, особенно в ревматологии и нефрологии. Они нашли применение также при некоторых хронических кожных заболеваниях.

Механизм действия и фармакологические эффекты

В основе противовоспалительного действия аминохинолинов лежит иммунодепрессивный, в т.ч. цитостатический, эффект. Важным механизмом противовоспалительного действия этих препаратов являются также вызываемые ими стабилизация клеточных мембран и мембран лизосом и торможение высвобождения лизосомальных ферментов. В наибольшей степени хлорохин и гидроксихлорохин подавляют III (пролиферативную, клеточную) и I (альтеративную) фазы воспаления.

Цитотоксический и, следовательно, иммунодепрессивный эффект аминохинолинов связан с нарушением ими обмена нуклеиновых кислот. Хлорохин и гидроксихлорохин активно связываются с ДНК и РНК, нарушая их метаболизм и приводя к гибели клеток. Эти препараты тормозят продукцию цитокинов. В частности, снижение высвобождения ключевого монокина интерлейкина ИЛ-1 моноцитами приводит к уменьшению продукции медиаторов воспаления, в т.ч. простагландина E_2. Снижение высвобождения некоторых лимфокинов ведет к уменьшению синтеза антител, препятствует возникновению клона сенсибилизированных лимфоцитов, активации Т-киллеров и системы комплемента. Аминохинолины подавляют экспрессию рецепторов макрофагов к ИЛ-2, вызывают замедление хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитоза. Эти препараты обладают антиоксидантным действием, ингибируют фосфолипазу, тормозят перекисное окисление липидов, связывают и уменьшают образование супероксидных кислородных радикалов, снижают активность коллагеназы, протеазы, гидролазы, НАДФ-цитохром-С-редуктазы. Они угнетают адгезию и агрегацию тромбоцитов и внутрикапилярную агрегацию эритроцитов. Есть сообщения о фотопротективном, радиопротекторном, противовирусном, гиполипидемическом эффектах аминохинолинов.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 63

Кроме того, они оказывают антиаритмическое действие за счет снижения возбудимости миокарда и противопротозойное действие в отношении эритроцитарных форм всех видов плазмодиев, тканевых форм дизентерийной амебы.

Препараты этой группы характеризуются очень медленным началом терапевтического действия — в течение 2—12 нед. Максимальный эффект появляется лишь через 2—10 мес непрерывного лечения.

Фармакокинетика

Хлорохин и гидроксихлорохин хорошо **всасываются** из ЖКТ. **Максимальная концентрация** хлорохина в плазме крови достигается через 2—6 ч, гидроксихлорохина — через 1—2 ч. Стационарная концентрация устанавливается через 7—10 дней регулярного приема. Хлорохин связывается с белками на 55%. Препараты **накапливаются** в печени, селезенке, почках, легких, ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах, меланинсодержащих клетках кожи и глаз. **Проникают** через ГЭБ, плаценту и в материнское молоко. $T_{1/2}$ хлорохина равен 3—6 сут, гидроксихлорохина — 120 ч. Период полувыведения из тканей составляет 30—60 сут. Гидроксихлорохин подвергается биотрансформации в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Хлорохин **метаболизируется** на 25%. Около 70% хлорохина и 25% гидроксихлорохина **экскретируются** с мочой в неизмененном виде. При нарушении функции почек препараты задерживаются в организме.

Место в терапии

Главным общим показанием к назначению МДПВС является наличие хронического аллергического воспаления, устойчивого к терапии другими ПВС.

Показаниями для применения аминохинолинов в дерматологии являются красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, ограниченная склеродермия, узловатая эритема, фотодерматоз и отдельные случаи поздней кожной порфирии. Имеются данные о лечении внутрикожными инъекциями хлорохина дискоидной красной волчанки, келоидных рубцов, псориаза. При псориатической артропатии хлорохин и гидроксихлорохин часто неэффективны и могут вызвать обострение кожного процесса.

Кроме того, аминохинолины используются для лечения ревматоидного артрита средней степени тяжести, ювенильного ревматоидного артрита, затяжной, вялотекущей и непрерывно рецидивирующей форм ревматизма, стертой формы хореи, системной красной волчанки подострого течения с преобладанием кожно-суставного синдрома, системной склеродермии, дерматомиозита, аллергических миокардитов, саркоидоза, амилоидоза, гематурической и смешанной форм гломерулонефрита, а также малярии и внекишечного амебиаза, экстрасистолии и пароксизмальной формы мерцательной аритмии.

Гидроксихлорохин по эффективности не отличается от хлорохина, но несколько менее токсичен.

При заболеваниях, вызванных повышенной чувствительностью к солнечному облучению, лечение проводят в периоды максимальной инсоляции.

В связи с медленным развитием терапевтического действия требуется многомесячный (иногда в течение нескольких лет) прием препаратов. Короткие курсы лечения аминохинолинами нерациональны. Однако при отсутствии эффекта от применения аминохинолинов через 9 мес рекомендуется назначить другие препараты (соли золота или пеницилламин).

Переносимость, побочные эффекты

Несмотря на длительность лечения аминохинолинами, переносимость их является хорошей. Побочные эффекты обычно нетяжелые и встречаются нечасто, они полностью обратимы при своевременном снижении дозы или отмене препаратов.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 64

Наиболее серьезными осложнениями являются сравнительно редко встречающиеся изменения **со стороны глаз**. Они развиваются почти исключительно у больных, получающих высокие дозы хлорохина (более 300 мг/сут) или гидроксихлорохина (более 500 мг/сут). При этом большее значение имеет суточная, а не курсовая доза (длительность применения). Так, среди больных, получающих хлорохин по 500 мг/сут в течение 2 лет, глазные осложнения встречаются гораздо чаще, чем среди пациентов, получавших этот препарат в дозе 250 мг/сут в течение 5 лет. Наблюдается отложение аминохинолинов в роговице и ее помутнение, исчезающее в течение нескольких месяцев после их отмены. Отложение препаратов в сетчатке с развитием ретинопатии (вследствие связывания хлорохина с меланином глаза) может вызвать необратимую потерю зрения. Ранними признаками хлорохиновой ретинопатии являются макулярный отек, увеличение гранулярности, потеря фовеального рефлекса, снижение остроты зрения, нарушение аккомодации, сужение полей зрения, фотофобия. С целью профилактики глазных осложнений больные в процессе аминохинолиновой терапии должны консультироваться окулистом 1 раз в 3—6 мес. Рекомендуется ношение солнцезащитных очков. При появлении офтальмологических симптомов керато- или ретинопатии либо жалоб, связанных с нарушением зрения, препарат отменяют и назначают аммония хлорид. При использовании гидроксихлорохина поражение глаз встречается реже.

Кроме того, возможны следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: тошнота, рвота, боли в животе, анорексия, снижение желудочной секреции соляной кислоты и пепсина.
- **Со стороны ЦНС**: головная боль, головокружение, слабость, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, возбуждение, атаксия, нистагм, психозы, судорожные припадки.
- **Со стороны органа слуха**: в редких случаях — шум в ушах, тугоухость.
- **Со стороны сердца**: признаки умеренно выраженной дистрофии миокарда (небольшое уменьшение зубца Т и интервала S-T на ЭКГ), снижение АД.
- **Со стороны системы кроветворения**: при лечении хлорохином могут развиться умеренно выраженные лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия, для профилактики или при возникновении которых назначается метилурацил.
- **Со стороны кожи и ее придатков**: депигментация (поседение) волос, алопеция, сыпь, зуд, изменение окраски кожи, дерматит, фотосенсибилизация.
- **Другие эффекты**: снижение массы тела, миалгия, миастения, нервно-мышечная блокада, миопатия (для ее профилактики рекомендуются нестероидные анаболические средства), гемолиз (у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), аллергические реакции.

Противопоказания

Абсолютных противопоказаний, кроме гиперчувствительности, нет.

Относительные противопоказания: заболевания сетчатки или роговицы, в т.ч. диабетическая ретинопатия, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия, психозы, эпилепсия, выраженная цитопения (угнетение костно-мозгового кроветворения), миокардиодистрофия с нарушением сердечного ритма, хронический алкоголизм, порфиринурия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность.

Предостережения

Применение хлорохина и гидроксихлорохина при беременности возможно только тогда, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости лечения этими препаратами в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 65

Взаимодействия

Антациды снижают всасывание хлорохина и гидроксихлорохина. Гидроксихлорохин повышает концентрацию дигоксина в крови, усиливает побочные явления хинидиноподобных антиаритмических средств. Циметидин повышает концентрацию хлорохина в плазме крови. Аминогликозиды способствуют ухудшению нервно-мышечной проводимости. Эффективность производных 4-аминохинолина повышается при сочетании их с ГКС или НПВС. Соли золота, пеницилламин, цитостатики, фенилбутазон, левамизол, ингибиторы МАО увеличивают токсичность препаратов этой группы, повышая риск угнетения костного мозга, поражения кожи и нервной системы. Фенотиазины и рифампицин повышают риск ретинопатии. Этанол усиливает гепатотоксичность. ГКС способствуют возникновению миопатии и миокардиодистрофии.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 66

Соли золота

Указатель описаний ЛС

Ауранофин
Ауротиоглюкоза*
Ауротиопрол
Миокризин*
Натрия ауротиомалат**
Санокризин*

К препаратам золота относятся ауранофин, ауротиоглюкоза, ауротиопрол, миокризин, натрия ауротиомалат, санокризин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты золота оказывают противовоспалительное действие, ингибируя гуморальный и стимулируя клеточный иммунитет. Они уменьшают аллергический иммунный ответ, нарушая захват антигена макрофагами, ингибируя миграцию мононуклеаров в зону воспаления, высвобождение ИЛ-1 моноцитами и антиген-индуцированную стимуляцию лимфоцитов.

В связи с этим снижается продукция ИЛ-2 лимфоцитами и замедляется пролиферация Т-лимфоцитов. Одновременно препараты золота тормозят влияние ИЛ-1 на митогенез лимфоцитов, что приводит к угнетению их пролиферации. Ограничение пролиферации Т-лимфоцитов ведет к снижению активности Т-хелперов, дифференциации В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтеза ими иммуноглобулинов G, образования иммунных комплексов, активации системы комплемента.

Пероральный препарат ауранофин во много раз эффективнее, чем инъекционные препараты, так как он угнетает спонтанное, а не индуцированное митогенами освобождение ИЛ-1 моноцитами и тормозит образование простагландина E_2.

Препараты золота также стабилизируют мембраны лизосом и препятствуют высвобождению из них протеолитических ферментов, снижают активность сульфгидрильных систем и энзимных комплексов лейкоцитов, угнетают макрофагальный, моноцитарный и гранулоцитарный фагоцитоз, способствуют снижению синтеза коллагена и укреплению коллагеновых волокон с занятием иммунологически активных участков, провоцирующих аутоиммунный процесс.

Терапевтическое действие препаратов золота начинается через 6—9 нед, максимальный эффект достигается через 10—17 нед, когда общая доза золота составляет от 300 до 800 мг.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 67

Фармакокинетика

Препараты золота применяются внутрь (ауранофин) или парентерально (ауротиоглюкоза, ауротиопрол, миокризин, натрия ауротиомалат, санокризин). После приема внутрь **биодоступность** составляет 25%. При в/в введении **максимальная концентрация** достигается к концу введения. При в/м инъекциях масляных р-ров препараты золота всасываются медленно, максимальная концентрация достигается через 2—6 ч. После однократного введения уровень в сыворотке крови в первые 2 дня снижается быстро (на 40%), затем — постепенно. После повторных инъекций (1 р/нед) уровень золота в крови возрастает, достигая оптимального уровня стационарной концентрации 2,5—4 мкг/мл через 6—8 нед. Препараты золота интенсивно (ауранофин на 60%, инъекционные средства — на 90%) **связываются** с альбуминами плазмы. Они накапливаются в синовиальной оболочке суставов, селезенке, печени, надпочечниках, корковом слое почек, проникают в клетки (ядро, митохондрии и лизосомы). В кости, мышцы и через плаценту проникают плохо. У больных, получающих еженедельные инъекции, в организме задерживается 60% золота, ежемесячные — только 20%. Препараты золота подвергаются биотрансформации в печени. Коэффициент элиминации натрия ауротиомалата — 20—30%. $T_{1/2}$ после введения одной дозы препаратов золота составляет около 7 сут, но при длительном лечении он может быть равен нескольким неделям или месяцам (у ауранофина — 21—31 день, у натрия ауротиомалата — 27 дней). Период полувыведения из тканей больше (у ауранофина — 42—128 дней). Препараты золота **выводятся** преимущественно с мочой (15% дозы ауранофина и 70—90% — инъекционных препаратов), частично (10—30%) — с желчью, невсосавшаяся часть — с фекалиями.

Место в терапии

В дерматологии препараты золота используются при псориазе (псориатическом артрите). Вообще, основным показанием является ревматоидный артрит. Иногда они применяются при системной красной волчанке. При других коллагенозах и заболеваниях суставов препараты золота не оказывают лечебного действия.

Лечение препаратами золота (ауротерапия, кризотерапия) применяется при активной прогрессирующей форме заболевания в случае неэффективности или непереносимости нестероидных и стероидных ПВС. Курс лечения может составлять от 2 мес до 2 лет и больше. За это время больной должен получить 1—1,5 г металлического золота. При неэффективности препаратов золота в течение 4—6 мес следует перейти к другому методу лечения, например к терапии пеницилламином (но не назначать их вместе).

Переносимость, побочные эффекты

Побочные явления встречаются в 11—50% случаев (в среднем у $^1/_3$ больных) и у ряда пациентов требуют отмены препарата. При малейших признаках токсичности лечение должно быть прекращено и возобновлено только после нормализации состояния через 6 нед, но меньшими дозами. При серьезных или стойких побочных реакциях рекомендуется введение комплексообразующих соединений (унитиола или др.).

Описаны следующие нежелательные эффекты.

- **Со стороны кожи**: через 2—6 мес в 20% случаев появляется сыпь, зуд, дерматит, эксфолиация, фотосенсибилизация, алопеция.
- **Со стороны системы органов дыхания**: бронхиолит, альвеолит, фиброз легких.
- **Со стороны сердечно-сосудистой системы**: тахиаритмии, вазодилатация и падение АД вплоть до коллапса (при парентеральном введении препаратов), ишемия миокарда.
- **Со стороны пищеварительной системы**: тошнота, диарея (2% случаев при приеме ауранофина), боли в животе, через 2—6 мес в 20% случаев развивается язвенный стоматит, реже — глоссит,

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 68

гингивит, гастроэнтероколит, гипербилирубинемия, холестаз, острая дистрофия и некроз печени, панкреатит.

- **Со стороны мочевыделительной системы**: через 4—12 мес в 5% случаев появляется протеинурия (следует определять содержание белка в моче 1 раз в 1—4 нед), гематурия, цилиндрурия, нефропатия, нефротический синдром, нефрит, почечный диабет.
- **Со стороны системы крови**: в любое время могут развиться лейкопения, тромбоцитопения и геморрагии, гипопластическая анемия, панцитопения (рекомендуется общий анализ крови 1 раз в 1—4 нед, при необходимости назначение ГМ-КСФ).
- **Со стороны нервной системы**: головная боль, периферические невриты, токсическая энцефалопатия.
- **Со стороны глаз**: конъюнктивит, отложение золота в роговице, изъязвление роговицы.
- **Другие эффекты**: аллергические реакции, лихорадка.

Противопоказания

Препараты золота противопоказаны при гиперчувствительности, прогрессирующих заболеваниях почек, протеинурии свыше 1 г/сут, активном гепатите, печеночной недостаточности, язвенном колите, угнетении костно-мозгового кроветворения, милиарном туберкулезе, фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, декомпенсированных пороках сердца, васкулитах, осложненном сахарном диабете, кахексии, беременности, кормлении грудью.

Предостережения

Назначать соли золота может только специалист, имеющий опыт работы с препаратами этой группы. Лечение должно начинаться в стационаре и продолжаться под строгим врачебным контролем. Необходим мониторинг концентрации золота в сыворотке крови.

Взаимодействия

При сочетании с НПВС или ГКС возможно усиление терапевтического эффекта, при применении одновременно с производными 4-аминохинолина, пеницилламином, сульфасалазином, цитостатиками, фотосенсибилизирующими средствами, метамизолом и фенилбутазоном — повышение токсичности. Ингибиторы АПФ повышают риск вазодилатации и падения АД. Препараты золота снижают эффективность пеницилламина.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 69

Производные 5-аминосалициловой кислоты

Указатель описаний ЛС

Салазодиметоксин
Месалазин
Сульфасалазин 749

К препаратам этой группы относятся салазодиметоксин, месалазин и сульфасалазин. Они представляют собой азосоединения сульфаниламидов (сульфадиметоксина, сульфаметоксипиридазина и сульфапиридина соответственно) с 5-аминосалициловой (5-амино-2-гидроксибензойной) кислотой. Наиболее широкое применение из перечисленных препаратов нашел сульфасалазин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

ЛС этой группы обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами. Сульфаниламидные составляющие уменьшают абсорбцию антигена из кишечника и оказывают бактериостатическое действие, а 5-аминосалициловая кислота оказывает противовоспалительное действие, свойственное НПВС. Производные 5-аминосалициловой кислоты подавляют функцию Т-лимфоцитов-хелперов и синтез В-лимфоцитами иммуноглобулинов G, ингибируют функцию макрофагов, хемотаксис, дегрануляцию и фагоцитарную активность нейтрофилов, снижают образование матриксных металлопротеиназ, простагландинов и свободных кислородных радикалов.

Действие начинается через 2 нед.

Фармакокинетика

Производные 5-аминосалициловой кислоты **плохо всасываются** из кишечника. Распад их на исходные соединения происходит в толстой кишке под влиянием микрофлоры и в тканях. **Абсорбируются** на 10%. Избирательно накапливаются в соединительной ткани. **Максимальная концентрация** 5-аминосалициловой кислоты в крови составляет 0,5—1,5 мкг/мл. Сульфасалазин связывается с белками на 99%, сульфапиридин — на 50%, 5-аминосалициловая кислота — на 43%, ее ближайший метаболит — N-ацетил-5-аминосалициловая кислота — на 75—83%. Сульфапиридин подвергается биотрансформации в печени путем гидроксилирования с образованием неактивных метаболитов, сульфадиметоксин — путем микросомального глюкуронирования (связанного с цитохромом Р450 и

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 70

НАДФ-зависимого), сульфаметоксипиридазин — путем ацетилирования, частично глюкуронирования, 5-аминосалициловая кислота — путем ацетилирования. $T_{1/2}$ сульфасалазина — 5—10 ч, сульфапиридина — 6—14 ч, 5-аминосалициловой кислоты — 0,6—1,4 ч, N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты — 5—10 ч. Экскреция через кишечник — 5% сульфасалазина и 67% 5-аминосалициловой кислоты, почками — 75—91% всосавшегося сульфасалазина (в течение 3 дней). Сульфаметоксипиридазин **экскретируется** с мочой в неизмененном виде (30—60%) и в ацетилированной форме (40—70%), частично реабсорбируется в канальцах.

Место в терапии

Производные 5-аминосалициловой кислоты применяются при некоторых воспалительных заболеваниях кожи, резистентных к другой противовоспалительной терапии. Наибольшей клинической эффективностью среди препаратов этой группы отличается сульфасалазин.

К другим показаниям относятся ревматоидный артрит, спондилоартропатии, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и некоторые бронхолегочные заболевания.

Лечение производными 5-аминосалициловой кислоты проводят в течение нескольких месяцев. Их эффективность такая же, как у препаратов золота, но требуются более высокие дозы, чем при неспецифическом язвенном колите, что приводит к учащению нежелательных эффектов, особенно диспепсии.

Переносимость, побочные эффекты

В ряде случаев встречаются следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, стоматит, некротическо-язвенный колит, гиперферментемия, гепатит, панкреатит.
- **Со стороны мочевыделительной системы**: окрашивание мочи в оранжево-желтый цвет, кристаллурия, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.
- **Со стороны нервной системы**: головная боль, головокружение, шум в ушах, атаксия, нарушение сна, галлюцинации, судороги, периферическая нейропатия, невриты.
- **Со стороны системы крови**: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая или гемолитическая анемия (рекомендуется выполнение общего анализа крови в первые 3 мес лечения каждые 2—4 нед, затем — каждые 3 мес).
- **Аллергические реакции**: кожная сыпь, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактический шок, синдром Лайелла, синдром Стивенса—Джонсона, интерстициальный пневмонит.
- **Другие эффекты**: фотосенсибилизация, олигоспермия, бесплодие.

Противопоказания

Угнетение костномозгового кроветворения (лейкоциты $< 4{,}0 \times 10^9$/л, нейтрофилы $< 2{,}0 \times 10^9$/л, тромбоциты $< 150{,}0 \times 10^9$/л), почечная или печеночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, порфирия, беременность, кормление грудью, гиперчувствительность к сульфаниламидам и салицилатам.

Предостережения

Лечение должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением. Сведения о безопасности применения производных 5-аминосалициловой кислоты у детей до 5 лет отсутствуют. При необходимости лечения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 71

Взаимодействия

Сульфасалазин уменьшает всасывание дигоксина, что приводит к снижению на 25% сывороточной концентрации последнего. Он усиливает действие антикоагулянтов, противосудорожных и пероральных гипогликемизирующих препаратов, побочные эффекты цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных ЛС.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 72

Препараты других групп

Указатель описаний ЛС

Пеницилламин 726

К МДПВС других групп относится пеницилламин (D-3,3-диметилцистеин), который является продуктом гидролиза пенициллина.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Пеницилламин обладает противовоспалительным и иммунодепрессивным действием.

Он снижает активность Т-хелперов и их участие в клеточно-опосредованных реакциях замедленного типа, предотвращает стимуляцию ими В-лимфоцитов, тормозит синтез иммуноглобулинов (IgG, IgM) и макроглобулинов, препятствует развертыванию аллергической реакции немедленного типа, разрушает иммунные комплексы путем разрыва дисульфидных связей между глобулиновыми цепями. Способствуя связыванию C_1-компонента комплемента, препарат препятствует активации комплемента. Он связывает свободные кислородные радикалы, ограничивая их повреждающее влияние на клеточные мембраны, тормозит хемотаксис нейтрофилов и выделение ими лизосомальных ферментов, усиливает функцию макрофагов.

Пеницилламин угнетает синтез зрелого коллагена, увеличивает его растворимую фракцию, ослабляет стабилизирующие перекрестные связи во вновь образующихся тропоколлагеновых молекулах, препятствует фибрилло- и фиброобразованию и благодаря этому уменьшает процессы склерозирования. Химически изменяя лизиновые и гидроксилизиновые компоненты в структуре коллагена, препарат снижает его аутоантигенные свойства и способность связывать другие антигены. В основном он влияет на III тип коллагена (фибриллярный), содержащий много оксипролина и дисульфидных связей.

Кроме того, пеницилламин способствует выведению из тканей и мочевыводящих путей цистина, образуя хорошо растворимый дисульфид. Препарат связывает мышьяк и некоторые металлы (железо, цинк, медь, кобальт, свинец, ртуть, золото, кальций), образуя с ними хелатные комплексы, которые экскретируются с мочой.

Действие начинается через 8—12 нед лечения. Максимальный эффект развивается в течение 5—6 мес.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 73

Фармакокинетика

Пеницилламин хорошо **абсорбируется** после приема внутрь. **Биодоступность** 40—70%. Пища существенно снижает всасывание. **Максимальная концентрация** достигается через 1—3,8 ч. В значительной степени связывается с белками плазмы. При однократном приеме $T_{1/2}$ составляет 2,1 ч, при регулярном применении — возрастает до 24—75 ч (в среднем до 60 ч). После прекращения длительного лечения $T_{1/2}$ увеличивается до 176 ч, что свидетельствует о высвобождении препарата из тканевых депо. Подвергается биотрансформации в печени с образованием 2 неактивных водорастворимых метаболитов (дисульфид-пеницилламина и цистеин-пеницилламина-дисульфида), которые **экскретируются** почками.

Место в терапии

Показаниями к назначению пеницилламина в дерматологии является ограниченная склеродермия, гемосидероз кожи (прогрессирующая пигментная пурпура, болезнь Шамберга) и некоторые другие заболевания.

К другим показаниям относятся ревматоидный артрит (особенно осложненный васкулитом и фиброзом легких или резистентный к лечению препаратами золота), быстропрогрессирующее течение системной склеродермии, болезнь Вильсона—Вестфаля—Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация), гемохроматоз, цистиноз, цистинурия, макроглобулинемия Вальденстрема, алкогольный цирроз печени с гепатомегалией, первичный билиарный цирроз, отравление солями золота, соединениями тяжелых металлов (свинца, меди, ртути, цинка, кобальта).

Пеницилламин, как и соли золота, относится к препаратам II ряда. Он назначается при неэффективности или непереносимости нестероидных и стероидных ПВС, производных 4-аминохинолина. Пеницилламин может оказывать лечебное действие при неэффективности солей золота. Малые и средние дозы пеницилламина так же эффективны, как и большие, но переносимость малых доз лучше. Для получения эффекта важна длительность приема препарата. Пеницилламин применяется в течение нескольких месяцев или лет (в среднем 1—1,5 года). При отсутствии положительного результата лечения в течение 6 мес следует изменить терапию.

Переносимость, побочные эффекты

Побочные эффекты встречаются часто, что приводит к необходимости отмены лечения у $^1/_4$—$^1/_3$ больных.

- **Со стороны кожи**: в течение первых 1—2 мес лечения — «ранняя» сыпь (в 10—20% случаев), зуд, через 6—14 мес — «поздняя» сыпь по типу пемфигуса (у 5% больных), алопеция.
- **Со стороны пищеварительной системы**: ослабление или извращение вкуса (в 20—30% случаев), анорексия, гингивит, афтозный стоматит, глоссит, тошнота (у 20% больных), рвота, диарея, боли в животе, панкреатит, внутрипеченочный холестаз (рекомендуется периодическое исследование щелочной фосфатазы, билирубина и трансаминаз).
- **Со стороны мочевыделительной системы**: между 4—6 и 12—24 мес лечения — протеинурия (у 10% больных), отеки, нефротический синдром, гематурия, нефрит (требуется контроль анализов мочи каждые 2—4 нед).
- **Со стороны системы крови**: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения (в 10% случаев) и экхимозы, апластическая анемия, панцитопения (рекомендуется выполнение общего анализа крови каждые 2—4 нед), гемолитическая анемия (в связи с повышенным выведением меди из печени, что требует снижения дозы пеницилламина), лимфоаденопатия.
- **Со стороны опорно-двигательного аппарата**: миастения, полимиозит.
- **Аллергические реакции**: эозинофилия, лихорадка, волчаночно-подобный синд-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 74

ром (эритематозная сыпь, миалгия, артралгия, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК в крови), дерматомиозит, синдром Гудпасчера (геморрагический легочно-почечный синдром), токсический эпидермальный некролиз, аллергический фиброзирующий альвеолит, интерстициальный пневмонит.

- **Другие эффекты**: гиповитаминоз B_6 и полиневрит (во время лечения рекомендуется профилактический прием пиридоксина), увеличение молочных желез и галакторея у женщин, тиреоидит, тромбофлебит.

Противопоказания

Пеницилламин противопоказан при угнетении костно-мозгового кроветворения (при количестве лейкоцитов $< 3 \times 10^9$/л или тромбоцитов < 50—100×10^{10}/л), тяжелых заболеваниях почек, протеинурии свыше 1 г/сут, персистирующей гематурии, тяжелой почечной недостаточности, миастении, системной красной волчанке, беременности, кормлении грудью, гиперчувствительности к пенициллинам и пеницилламину.

Предостережения

Пациенты, принимающие пеницилламин, должны находиться под постоянным наблюдением врача. При снижении выделительной функции почек требуется уменьшение дозы. При необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействия

Антациды и препараты железа снижают абсорбцию пеницилламина. Левамизол, фенилбутазон и производные 4-аминохинолина повышают его токсичность. Соли золота усиливают побочные эффекты со стороны ЖКТ. Пеницилламин снижает эффективность препаратов золота и железа. Глюкокортикоиды и препараты меди усиливают противовоспалительное действие пеницилламина.

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 1997.*
2. *Бурдейный А.П., Сигидин Я.А., Новоселова Т.М. Лечение псориатического артрита солями золота (кризотерапия). Тер. арх., 1986; 7: 38—43.*
3. *Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989.*
4. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. В 2 т. Пер. с англ. М.: Медицина, 1991; 1: 509—512.*
5. *Мордовцев В.Н., Кешилева З.Б. Фармакотерапия в дерматологии. Алматы: Казахстан, 1994.*
6. *Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.*
7. *Насонова В.А., Сигидин Я.А., Трнавский К., Выкидал М. Фармакотерапия в ревматологии. М.: Медицина, 1976.*
8. *Насонов Е.Л. Антималярийные препараты в ревматологии. Тер. арх., 1996; 1: 67—70.*
9. *Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-СИТИ, 1996.*
10. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999.*
11. *Станковская И.М. Побочные реакции и осложнения, вызываемые препаратами золота. Побочные действия лекарственных веществ, 1981; 9: 1—17.*
12. *Трнавский К. Базисная терапия ревматологических болезней. Вопросы ревматологии, 1981; 3: 69—70.*

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 75

Глава 6. Цитостатики

Указатель описаний ЛС

Алкилирующие средства
Циклофосфамид 787

Антиметаболиты
Метотрексат 713

Антибиотики
Блеомицин
Доксорубицин

Вещества растительного происхождения
Винбластин
Винкристин
VP-16*

Препараты других групп
Проспидия хлорид

Список современных цитостатиков, применяемых в клинической практике, насчитывает более 60 препаратов, которые образуют несколько групп соединений, объединяемых химической структурой, основным механизмом противоопухолевого действия и источником происхождения.

Основные группы противоопухолевых препаратов:

- алкилирующие агенты;
- антиметаболиты;
- антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- разные препараты.

Последнюю группу составляют соединения, которые по структуре и механизму действия не могут быть отнесены ни к одной из вышеперечисленных групп. Применение цитостатиков является важным компонентом лечения больных с опухолями кожи. В соответствии с современными подходами терапию больных с наиболее злокачественными опухолями кожи — рак (базально-клеточный, плоскоклеточный) и меланома — осуществляют онкологи, тогда как ряд других опухолевых заболеваний кожи в основном лечат дерматологи. К этим новообразованиям относятся злокачественная лимфома кожи (Т-клеточная лимфома, грибовидный микоз) и ангиосаркома кожи (саркома Капоши).

Значительная часть современных цитостатиков обладает более или менее выраженным иммунодепрессивным действием, и поэтому некоторые цитостатики используются в дерматологии для терапии заболеваний кожи, требующих иммуносупрессии (псориаз, истинная пузырчатка, красный плоский лишай, атопический дерматит и др.).

Из всего арсенала современных цитостатиков наибольшее применение в дерматологии находят препараты природного происхождения — алкалоиды и антибиотики. Из антиметаболитов в дерматологии используется только метотрексат, а из алкилирующих агентов — циклофосфамид, при этом одним из оснований применения этих 2 препаратов является не цитотоксическая активность, а способность оказывать иммуносупрессивный эффект. Довольно широкое распространение для лечения вышеперечисленных заболеваний в нашей стране имеет проспидия хлорид, который обычно относят к группе разных препаратов.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 76

Механизм действия и фармакологические эффекты

Конечным результатом действия всех противоопухолевых препаратов является ингибирование клеточной пролиферации и гибель опухолевых клеток (регрессия опухоли). Этот эффект достигается путем воздействия на различные мишени в клетке, в первую очередь ДНК (нарушение ее структуры и функции ведет к апоптозу — программируемой клеточной гибели), а также ферменты, необходимые для нормальной репликации и репарации ДНК, митотический аппарат клетки, повреждение которого приводит к нарушению митоза, синтез гормонов, рецепторы гормонов. В то же время конкретные механизмы достижения этих эффектов для разных препаратов внутри одной и той же группы могут существенно различаться, что определяется особенностями химической структуры и метаболизма этих соединений. Ряд препаратов воздействует на несколько мишеней.

Следует подчеркнуть, что все противоопухолевые препараты не являются строго специфичными, они действуют не только на опухолевые клетки, но и на нормальные, в первую очередь на ткани с быстрой пролиферацией (костный мозг, слизистая оболочка ЖКТ, эпидермис, волосяные фолликулы). Этим определяется наличие практически у всех противоопухолевых препаратов токсических эффектов, часто весьма серьезных.

Механизмы действия ЛС, в той или иной степени применяемых в дерматологии, приведены в **таблице 6.1**.

Антиметаболиты (вещества, структурно близкие к природным метаболитам и вследствие этого способные конкурировать с ними в различных биохимических процессах) в дерматологической практике представлены метотрексатом, являющимся аналогом фолиевой кислоты. Метотрексат конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, который катализирует превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродистого фрагмента в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата. В результате нарушается образование тимидиловой кислоты и пурина, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Конечным результатом действия метотрексата является подавление синтеза и репарации ДНК и ингибирование пролиферативных процессов. Существенное значение в реализации эффекта метотрексата имеет также ингибирование синтеза РНК и белка. Метотрексат относится к числу фазовоспецифичных препаратов, в наибольшей степени его активность проявляется по отношению к клеткам, находящимся в S-фазе клеточного цикла.

Фазовоспецифичность действия метотрексата обусловливает его действие в наибольшей степени на быстрообновляющиеся популяции клеток, в т.ч. клетки эпителия. Это позволяет использовать

Таблица 6.1. Цитостатики, применяемые в дерматологии

Группа, препарат	Основной механизм действия
Антиметаболиты	Ингибирование фермента дигидрофолатредуктазы
Метотрексат	
Алкилирующие агенты	Алкилирование ДНК, образование поперечных
Циклофосфамид	сшивок в молекуле ДНК
Противоопухолевые антибиотики	Образование разрывов в молекуле ДНК
Блеомицин	
Доксорубицин	Интеркаляция молекулы ДНК
Вещества растительного происхождения	Ингибирование топоизомеразы II; ингибирование
VP-16	образования митотического веретена
Винбластин	Ингибирование образования митотического веретена
Винкристин	Ингибирование образования митотического веретена
Разные препараты	Уменьшение ионной проницаемости плазматической
Проспидия хлорид	мембраны

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 77

препарат для лечения псориаза, при котором скорость размножения эпителиальных клеток значительно выше, чем в норме.

Из **алкилирующих агентов** в дерматологии используется практически только циклофосфамид, относящийся к группе бис-хлорэтиламинов и синтезированный как транспортная форма первого противоопухолевого препарата эмбихина. В условиях *in vitro* циклофосфамид неактивен, при введении в организм происходит его многоступенчатая биотрансформация в основном в печени, а также в клетках опухоли и в плазме. В результате образуются активные метаболиты, которые обладают алкилирующим действием, вступают в реакции с нуклеофильными центрами белковых молекул и нуклеиновых кислот, что приводит к образованию поперечных сшивок между нитями ДНК. Конечным результатом этих эффектов является ингибирование синтеза ДНК, процессов ее репликации и репарации, блокирование митоза клеток и их гибель.

Иммуносупрессивное действие циклофосфана связано с подавлением пролиферации лимфоцитарных клонов, преимущественно В-лимфоцитов, участвующих в иммунном ответе организма. Результатом этого эффекта является подавление образования антител.

Из **противоопухолевых антибиотиков** в дерматологии используются препараты группы флеомицинов (блеомицин) и антрациклинов (доксорубицин), которые различаются не только источником происхождения (блеомицин выделен из культуры *Streptomyces verticillus*, доксорубицин из *Streptomyces peucetius var. Caesius*), но и механизмом действия.

Цитотоксическое действие блеомицина обусловлено деградацией ДНК в результате образования разрывов в ее молекуле и фрагментации ДНК. Наиболее чувствительны к действию блеомицина клетки в фазах G1 и ранней S-фазе. Клетки, подвергнутые действию блеомицина в чувствительных фазах, способны закончить клеточный цикл и разделиться, однако дочерние клетки вскоре после деления гибнут, имея характерные признаки апоптоза. Блеомицин вызывает также задержку клеток в фазе G2.

Механизмы цитотоксичности доксорубицина более разнообразны, что, вероятно, и обусловливает его высокую противоопухолевую эффективность при многих опухолях и возможность использовать в различных схемах комбинированной химиотерапии в сочетании с разными препаратами. Основной мишенью действия доксорубицина в клетке также является молекула ДНК. Однако в отличие от блеомицина доксорубицин образует комплекс с ДНК путем интеркаляции между парами азотистых оснований, что приводит к нарушению матричной активности ДНК в процессе репликации и транскрипции в результате образования стабильного комплекса антибиотик-ДНК. Кроме того, в результате ферментативного преобразования в клетке образуются высокоактивные свободные радикалы, вызывающие разрывы в цепи ДНК, препятствующие митозу. Под влиянием доксорубицина отмечается также ингибирование синтеза белков, в т.ч. ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, ДНК-зависимой РНК-полимеразы, топоизомеразы II. Имеются данные, что антрациклины обладают способностью хелатообразования с различными металлами (медь, цинк, железо). Некоторые из таких хелатных соединений обладают цитотоксичностью, что также может вносить определенный вклад в суммарный цитотоксический эффект доксорубицина. Препарат действует на протяжении всего клеточного цикла, в т.ч. в интерфазе, т.е. относится к циклонеспецифическим цитостатикам.

Цитостатики растительного происхождения, применяемые в дерматологии, представлены 2 группами алкалоидов: винкаалкалоидами (винбластин и винкристин), полученными из растения барвинок розовый (*Vinca rosea Linn*), и препаратом VP-16, являющимся полусинтетическим производным алкалоида подофиллотоксина из растения *Podophyllum pellatum*.

Винбластин и винкристин по механизму действия представляют собой классические митотические яды, т.е. вещества,

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 78

действующие на клетки, находящиеся в митозе. При попадании этих веществ в клетки нарушается полимеризация и происходит денатурация тубулина — белка, составляющего основу микротрубочек, которые образуют «скелет» клетки и участвуют в организации митотического веретена, возникающего в клетке на стадии метафазы митоза. В отсутствие митотического веретена хромосомы не могут перемещаться в ядра дочерних клеток, деление клетки останавливается, и она гибнет. Винбластин и винкристин способны также подавлять биосинтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).

Одной из мишеней для цитотоксического действия VP-16 в клетке также является система клеточных микротрубочек с конечным эффектом этого воздействия, аналогичным действию винкаалкалоидов, т.е. остановкой митоза. Таким образом, VP-16 также относится к митотическим ядам. Важной особенностью цитотоксического действия VP-16, отличающим этот препарат от винкаалкалоидов, является воздействие на фермент топоизомеразу II, ответственный за третичную структуру ДНК. В процессе нормальной жизнедеятельности клетки при репликации ДНК этот фермент образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, что обеспечивает разрыв нитей и раскручивание спирали, необходимые в период репликации. После завершения этих процессов комплекс «топоизомераза II-ДНК» распадается, разобщенные и наращенные нити ДНК соединяются. VP-16 необратимо связывается с комплексом «топоизомераза II-ДНК», в результате чего не происходит диссоциации комплекса, не восстанавливается нормальная структура ДНК, прекращаются жизненно важные для клетки процессы копирования и реализации генетической информации, что в конечном итоге приводит к гибели клетки путем апоптоза. Это действие VP-16 проявляется в клетках, находящихся в фазе синтеза ДНК (S-фаза клеточного цикла). Еще одним возможным механизмом противоопухолевого действия VP-16 считается образование в клетке цитотоксических свободных радикалов.

Российские дерматологи применяют цитостатик проспидия хлорид — препарат из группы **«разные препараты»**. Он был синтезирован как один из метаболитов, образующихся при биотрансформации классических алкилирующих агентов — бис-хлорэтиламинов. По химическому строению, механизму действия и биологическим эффектам проспидия хлорид существенно отличается от типичных алкилаторов. Алкилирующее действие проспидия хлорида весьма слабое и основной его механизм связывают с влиянием на проницаемость цитоплазматической мембраны клеток. Под влиянием проспидия хлорида уменьшается ионная проницаемость мембраны, что нарушает внутриклеточный транспорт ионов и органических соединений и тем самым — нормальную жизнедеятельность клетки. Имеются данные о непосредственном взаимодействии проспидия хлорида с ДНК и нарушении ее синтеза.

Специфические фармакологические эффекты всех цитостатиков, несмотря на различия в механизмах действия, одинаковы и объединяются общим термином «противоопухолевая активность» («противоопухолевая эффективность»). В экспериментах *in vitro*, в опытах *in vivo*, при лечении больных эти препараты вызывают прекращение или замедление пролиферации опухолевых клеток, регрессию опухоли, вплоть до полного исчезновения. В опытах на животных применение цитостатиков может продлевать жизнь животным с перевиваемыми, спонтанными, индуцированными опухолями, включая полное излечение. Характер и выраженность этих эффектов зависят от типа опухолевых клеток, интенсивности их деления, размера и биохимических особенностей опухолей, длительности их развития и ряда факторов, определяющих взаимоотношения «опухоль — организм».

Фармакологические эффекты воздействия цитостатиков на нормальные (неопухолевые) ткани и органы обусловливают развитие различных побочных явлений при их применении *(см. ниже)*.

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 79

Фармакокинетика

Некоторые фармакокинетические параметры описанных выше препаратов представлены в **таблице 6.2**.

Метотрексат при приеме внутрь быстро и полно **всасывается** в ЖКТ — биодоступность составляет 60%. **Максимальная концентрация** в крови после приема внутрь достигается через 1—2 ч. После в/в введения метотрексат быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. Из плазмы крови метотрексат исчезает в 2 фазы. В начальной фазе период полувыведения составляет 2—4 ч, в конечной фазе — 8—10 ч; скорость исчезновения препарата из плазмы дозозависима. При почечной недостаточности обе фазы могут быть значительно пролонгированы. С белками плазмы **связывается** 60% метотрексата, циркулирующего в крови; объем распределения составляет 0,18 л/кг. Введенный в организм метотрексат **метаболизируется** ферментами кишечной микрофлоры, гепатоцитов и других клеток. При этом образуется активный метаболит — полиглутамат, который способен ингибировать дигидрофолатредуктазу и тимидилат-синтетазу. Метотрексат **не проникает** через ГЭБ, но **может секретироваться** в грудное молоко. Препарат **выделяется** почками (90% введенной дозы) в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. За 24 ч менее 10% препарата выделяется с желчью с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Циклофосфамид после приема внутрь хорошо **всасывается**, **биодоступность** составляет 70%. Сам препарат мало связывается с белками плазмы, но 60% активного метаболита связано с белками. **Максимальная концентрация** активного метаболита в плазме достигается через 1—3 ч после в/в введения. Период полувыведения из плазмы после в/в введения составляет 7 ч. Препарат **проходит** через плацентарный барьер и **проникает** в грудное молоко. **Экскретируется** в основном с мочой в виде метаболитов (хлоруксусная кислота, акролеин и др.). В неизмененном виде **выделяется** с мочой 5—25% введенной дозы.

Таблица 6.2. Некоторые фармакокинетические показатели цитостатиков

Препарат	Связывание с белками плазмы, %	$T_{1/2}$	$T_{1/2}$, ч	$T_{1/2}$, ч	Выделение с мочой	Выделение с калом	T_{max}, ч
Метотрексат	60	2—4 ч	8—10	—	90% (неизмененный препарат)	10%	—
Циклофосфамид	60	—	—	—	5—25% (неизмененный препарат)	—	1—3
Блеомицин	—	25 мин	4	—	60% (неизмененный препарат)	—	—
Доксорубицин	—	10 мин	1—3	—	5—10%	40—50%	—
Винбластин	90	3,7 мин	1,6	24,8	10%	14%	—
Винкристин	90	5 мин	2,3	85	10—20%	80%	—
VP-16	90	1,5 ч	4—11	3—12	40—67%	16%	—
Проспидия хлорид	—	—	—	—	80%	—	—

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 80

Блеомицин после парентерального введения **накапливается** главным образом в коже и легких, в меньшей степени в почках, лимфатических узлах, незначительные количества определяются в костном мозге. Динамика концентрации препарата в крови описывается биэкспоненциальной кривой с временем полувыведения в начальной фазе в среднем 25 мин, в терминальной — 4 ч. Общий клиренс препарата составляет 25 мг/мл/м^2. С мочой выводится 60—70% введенной дозы в виде активного неизмененного препарата. При умеренной почечной недостаточности **экскреция** почками резко снижается и составляет менее 20% введенной дозы.

Доксорубицин после в/в введения быстро **распределяется** в разных тканях, плазменный клиренс составляет 0,9 л/мин. Уже через 30 с доксорубицин обнаруживается в печени, легких, сердце и почках. Доксорубицин **не проникает** через ГЭБ и не достигает измеряемых концентраций в ЦНС. Снижение концентрации доксорубицина и его метаболитов в плазме имеет 3-фазный характер. В первую фазу он быстро **метаболизируется**, как предполагают, вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. $T_{1/2}$ в эту фазу равен 10 мин. $T_{1/2}$ во 2-ю фазу составляет 1—3 ч. В целом $T_{1/2}$ препарата в плазме равняется 30—40 ч. Основным путем **выведения** доксорубицина из организма является экскреция с желчью, с калом в течение первых 7 дней после введения выделяется 40—50% дозы. С мочой за первые 5 сут выводится 5—10% дозы. Большая часть препарата, экскретируемая в течение первых 24—48 ч, обнаруживается в форме доксорубицина и основного метаболита доксорубицинола; через 48 ч в моче обнаруживаются, главным образом, сульфаты и глюкурониды.

Фармакокинетика разных **винкаалкалоидов** очень близка. **Всасываемость** этих препаратов из ЖКТ невелика и очень вариабельна у разных людей. После в/в введения препараты быстро исчезают из крови и уже через 15—30 мин более 90% введенной дозы связано с белками тканей. Исчезновение препарата из крови имеет 3-фазный характер с $T_{1/2}$ в начальный период 3—5 мин, в средний период — 2—3 ч и в терминальной фазе — 25—85 ч. В некоторых случаях продолжительность конечного полувыведения увеличивалась до 155 ч. Препараты **плохо проникают** через ГЭБ. **Экскреция** винкаалкалоидов осуществляется главным образом через печень, в фекалиях обнаруживается около 80% введенной дозы, с мочой выделяется 10—20%.

VP-16 хорошо **всасывается** из ЖКТ при приеме внутрь, **биодоступность** составляет 50—90%. **Максимальная концентрация** в плазме крови достигается через 1—2 ч. Кажущийся объем распределения составляет примерно 1/3 от массы тела. Элиминация из плазмы происходит в 2 фазы — $T_{1/2}$ в 1-й фазе равен 1,5 ч, во 2-й — 4—11 ч. Общий клиренс 16—36 мл/мин/м^2. Препарат **проникает** через ГЭБ, в ткани опухоли мозга появляется быстрее, чем в здоровой ткани. С мочой в течение первых 48—72 ч после однократного болюсного введения **выводится** 40—60%, из них 15% в форме метаболитов. С калом за это время выводится менее 16% введенной дозы. Выведение препарата замедляется при почечной недостаточности.

Проспидия хлорид после в/в введения быстро исчезает из крови и обнаруживается в разных тканях. Особенно высокие **концентрации** препарата отмечаются в коже, эпителии дыхательных путей, почках, поджелудочной железе, кишечнике. Существенно меньшие концентрации проспидия хлорида обнаруживаются в ткани печени, лимфоузлах, селезенке. Биотрансформация проспидия хлорида происходит преимущественно в печени с образованием неактивных метаболитов. В течение первых 24 ч после введения препарата 80% введенной дозы **выводится** почками в основном в виде метаболитов.

Место в терапии

В дерматологии противоопухолевая активность цитостатиков используется при лечении 2 опухолевых патологий — Т-клеточной лимфомы и саркомы Капо-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 81

ши. Для лечения этих заболеваний используются все перечисленные в этом разделе препараты как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии, при которой сочетаются 2—3 препарата с разным механизмом действия. Так, например, при лечении Т-клеточных лимфом кожи используется сочетание блеомицина с доксорубицином и метотрексатом или циклофосфамида с доксорубицином и винкристином, при саркоме Капоши — сочетание проспидина с винбластином и т.п.

Цитостатики используются в дерматологии и как иммуносупрессоры при тех болезнях, при которых иммунодепрессия является патогенетическим лечением. К таким заболеваниям относятся псориаз, псориатический артрит, истинная пузырчатка и др. Наиболее часто при лечении этих заболеваний применяются метотрексат, циклофосфамид, VP-16.

Переносимость, побочные эффекты

Все цитостатики являются веществами с высокой биологической активностью. Отсутствие избирательного действия на опухоль приводит к воздействию препарата на многие здоровые органы и ткани, в первую очередь те, для которых характерен высокий пул быстрообновляющихся клеток (костный мозг, слизистая оболочка ЖКТ, эпителий кожи, волосяные фолликулы и др.). Цитостатики способны повреждать практически все нормальные структуры, хотя многие зарегистрированные при их применении побочные явления относятся к числу редких событий.

Частота и выраженность побочных эффектов зависит от типа цитостатика, дозы, схемы и режима введения, предшествующей терапии, общего состояния больных. Все цитостатики обладают небольшой широтой терапевтического интервала, поэтому следует строго соблюдать выработанные в специальных клинических исследованиях разовые и суммарные дозы, режимы введения. Для каждого больного доза должна быть индивидуализирована и рассчитана исходя из площади поверхности тела (расчет в мг на 1 $м^2$). В схемах комбинированной химиотерапии, ввиду возможного усиления токсичности, дозы каждого препарата редуцируются по сравнению с дозами, применяемыми в монотерапии. Противоопухолевая химиотерапия — это, как правило, многоцикловое и многокурсовое лечение. При проведении каждого очередного цикла или нового курса лечения (2-я, 3-я линии терапии) следует учитывать переносимость и побочные явления во время предшествующего лечения и при необходимости проводить корректировку разовых и суммарных доз.

Большое значение для переносимости лечения имеет общее состояние больных. Больным, находящимся в тяжелом состоянии вследствие распространенного опухолевого процесса (кахексия, раковая интоксикация), наличия тяжелых сопутствующих заболеваний (некомпенсированная сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет и др.), нарушения функции печени или почек, химиотерапия противопоказана, т.к. она не только неэффективна в таких ситуациях, но и может привести к серьезным токсическим эффектам, вплоть до фатального исхода.

Наиболее характерным и присущим почти всем цитостатикам побочным эффектом является **угнетение гемопоэза**, проявляющееся лейкопенией (нейтропенией), тромбоцитопенией, анемией. Частота и выраженность этих явлений зависят от величины разовых и суммарных доз цитостатика.

Среди описанных в этом разделе препаратов миелосупрессия характерна для метотрексата, циклофосфамида, доксорубицина и VP-16, тогда как винкаалкалоиды, блеомицин и проспидия хлорид практически не угнетают кроветворение при применении терапевтических доз или миелосупрессия бывает незначительной и быстро проходящей. Миелосупрессия является основным дозолимитирующим фактором для большинства цитостатиков. При появлении признаков угнетения кроветворения (число лейкоци-

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 82

тов < 3×10^9/л, нейтрофилов < $1{,}5 \times 10^9$/л, тромбоцитов < 100×10^9/л, гемоглобин < 80—90 г/л) введение препаратов следует прекратить до нормализации показателей периферической крови. Эти же параметры являются противопоказанием для начала терапии или проведения очередного цикла.

Умеренная лейкопения и тромбоцитопения (I—II ст. по критериям CTC-NCIC), как правило, носят кратковременный характер, купируются самостоятельно, не требуют применения специального лечения и редукции доз при последующих циклах. Более выраженное и тяжелое угнетение гемопоэза (III—IV ст.) может вести к серьезным осложнениям — развитию инфекции вплоть до сепсиса, геморрагическому синдрому, нарушению функций паренхиматозных органов вследствие глубокой анемии. Особенно опасна так называемая фебрильная нейтропения — сочетание глубокой нейтропении (менее 0,5 х 10^9/л) с лихорадкой (температура тела выше 38,5° С). Такие состояния требуют интенсивной и часто незамедлительной терапии — применения колониестимулирующих факторов, антибиотиков, переливания тромбоцитарной и эритроцитарной массы. В каждом таком случае должен индивидуально решаться вопрос о целесообразности и возможности продолжения лечения (проведения очередного цикла), условиях его проведения (степень снижения доз, профилактическое применение колониестимулирующих факторов).

Миелосупрессивный эффект цитостатиков реализуется обычно в ближайшее время после введения препарата (7—12-й дни). Появление признаков угнетения гемопоэза возможно и в более поздние сроки. В процессе лечения всеми цитостатиками требуется регулярный (не реже 1 р/нед) контроль периферической крови с подсчетом тромбоцитов. Контроль показателей крови в ряде случаев необходимо продолжать длительное время — до 3—6 нед после окончания введения препаратов.

При развитии глубокой миелодепрессии при применении метотрексата следует применять его антидот — фолиевую кислоту (фолинат кальция).

Характерными почти для всех цитостатиков являются токсические явления со стороны **ЖКТ** (тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, вплоть до анорексии). Степень выраженности этих симптомов различна для разных препаратов.

Механизм развития рвоты в ответ на введение цитостатиков в настоящее время связывают с выбросом серотонина (5-HT_3) из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке тонкого кишечника, что ведет к раздражению афферентных волокон блуждающего нерва и освобождению серотонина в области дна IV желудочка головного мозга. На эту зону цитостатики оказывают и прямое действие при поступлении с кровью. Связывание серотонина с рецептором в этой зоне ведет к активации рвотного центра в ретикулярной формации мозжечка, возбуждению эфферентных волокон блуждающего нерва и, как следствие, к возникновению тошноты и рвотного рефлекса. Исходя из этого механизма развития рвоты при применении цитостатиков, разработаны и широко применяются противорвотные средства — ингибиторы рецепторов 5-HT_3 (трописетрон, ондансетрон, гранисетрон). В/в и п/о применение этих препаратов до и после введения цитостатиков может предупреждать, уменьшать и купировать тошноту и рвоту. Усиливает действие этих препаратов их сочетание с дексаметазоном.

Кроме того, для уменьшения эметогенного эффекта цитостатиков используют метоклопрамид, антигистаминные препараты, производные фенотиазина и др.

Результатом токсического действия цитостатиков на слизистую оболочку полости рта является **стоматит**, который может возникать при применении всех цитостатиков, особенно часто — при лечении метотрексатом. Выраженность стоматита может колебаться от умеренной эритемы слизистой оболочки полости рта и глотки до развития некротических поражений. При проведении химиотерапии необходим самоконтроль полости рта больным и регулярный осмотр врачом. При появлении болезненной эритемы лечение афты

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 83

следует прекратить до полного заживления дефекта. Многие цитостатики оказывают **токсическое действие на кожу и ее придатки**. Для большинства цитостатиков характерно развитие алопеции, связанное с подавлением пролиферации клеток волосяных фолликулов. Степень алопеции колеблется от поредения волос до тотальной алопеции (исчезновение волосяного покрова всех частей тела). Особенно часто (почти у всех больных) тотальная алопеция развивается при применении доксорубицина, при применении других цитостатиков она отмечается у 10—50% больных. Алопеция имеет обратимый характер. После прекращения лечения начинается рост волос вплоть до полного восстановления волосяного покрова через 3—6 мес.

Побочные явления со стороны кожи чаще всего носят характер аллергической реакции (эритема, сыпь, кожный зуд) и возможны при применении любого цитостатика.

Другими сравнительно редкими проявлениями токсического действия цитостатиков на кожу являются гиперпигментация, фотосенсибилизация, изменение ногтей. Из описанных в настоящем разделе цитостатиков токсическое поражение кожи особенно характерно для блеомицина в связи с высокой концентрацией препарата в коже. Этот эффект проявляется появлением характерных стрий на коже туловища, рук, линейчатой гиперпигментации, пузырьковых и эритематозных изменений. Вероятность возникновения этих симптомов зависит от суммарной дозы препарата и очень высока, если суммарная доза превышает 300 мг.

Еще одним серьезным побочным эффектом блеомицина является **легочная токсичность**, также обусловленная значительным накоплением блеомицина в легочной ткани. Это проявляется развитием интерстициальной пневмонии и фиброза легких, вплоть до летальных исходов. Наиболее часто это осложнение развивается у больных старше 70 лет и при суммарной дозе блеомицина 200—300 мг. Специфических методов лечения не существует. Следует с осторожностью назначать блеомицин больным, имеющим в анамнезе хронические легочные заболевания, и больным старше 60 лет.

Кардиотоксичность характерна для антрациклиновых антибиотиков (частота до 7—15%), при применении других цитостатиков отмечается редко. Кардиотоксическое действие доксорубицина связывают с образованием в миокарде активных свободных гидроксильных радикалов, токсически действующих на миоциты. Кардиотоксичность проявляется развитием кардиомиопатии с устойчивой к обычным методам лечения застойной сердечной недостаточностью. Факторами риска развития кардиотоксичности при применении доксорубицина являются возраст больных (старше 60 лет), наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и, главное, суммарная доза препарата, которая не должна превышать 550 мг/м^2.

В качестве специфического кардиопротектора для профилактики кардиотоксичности доксорубицина используется производное этилендиаминтетрауксусной кислоты — ICRF-187. Механизм действия ICRF-187 обусловлен тем, что этот препарат обладает свойствами хелатора металлов. Это позволяет его метаболитам после проникновения в миокард связывать железо, уменьшая образование комплекса «доксорубицин — железо», и тем самым препятствовать появлению свободных радикалов кислорода, повреждающих сердечную мышцу.

К числу серьезных осложнений применения некоторых цитостатиков относятся **нейротоксические эффекты**. Среди описанных выше препаратов это побочное явление характерно для винкаалкалоидов и проспидина. Проявлениями нейротоксичности являются периферическая нейропатия (парестезии, миалгии, двигательная слабость, выпадение некоторых видов чувствительности и сухожильных рефлексов). При длительном применении винкристина возможно развитие атаксии и поражение черепно-мозговых нервов. К последствиям нейротоксичности относится и появление упорных запоров вплоть до развития паралитической кишечной непроходимости, особенно при

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 84

применении винкристина. Специфического антидота и метода лечения этих осложнений пока нет.

Гепатотоксичность принципиально возможна при лечении любым цитостатиком. Среди описанных в этом разделе препаратов гепатотоксичность встречается при лечении циклофосфамидом и проявляется повышением уровня трансаминаз и реже гипербилирубинемией, которые обычно купируются при прекращении введения препарата или снижении доз.

Нефротоксичность характерна для целого ряда цитостатиков. В частности, проспидия хлорид может вызывать преходящие изменения функции почек, проявляющиеся появлением протеинурии и цилиндрурии. Не следует сочетать проспидия хлорид с другими цитостатиками, обладающими нефротоксичностью.

В/в введение многих цитостатиков, особенно доксорубицина, винкристина, приводит к **реакциям со стороны вен** (флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз), обычно после многократных инъекций цитостатиков в одну и ту же вену. Клинические проявления токсического действия цитостатиков на вены разнообразны — от болей по ходу вены уже во время инъекции до подострых флебитов, тромбофлебитов с исходом в облитерацию вены. Отмечается пигментация кожи по ходу сосудов проксимальнее места введения. Профилактика этих осложнений заключается во введении препаратов в максимально допустимых низких концентрациях, «промывание вены» после инъекции изотоническим р-ром хлорида натрия. Следует избегать многократного введения препарата в одну и ту же вену. Лечение флебитов и тромбофлебитов, вызванных введением цитостатиков, не отличается от стандартной терапии этих заболеваний.

Ряд цитостатиков обладает значительным **местным раздражающим** действием. Очень серьезным осложнением при введении таких цитостатиков является экстравазация, вызванная либо пропотеванием препарата через стенку вены, либо случайным введением препарата в подкожную клетчатку. Клинически это осложнение начинается с появления болей в месте экстравазации с последующим развитием эритемы, отека, пузырей, некроза кожи с образованием глубоких язв, вплоть до обнажения мышц и сухожилий. Язвы, вызванные экстравазацией цитостатиков, практически не заживают, единственным способом их закрытия является трансплантация кожи. Особенно глубокие поражения наблюдаются при экстравазации доксорубицина. При появлении болей в месте инъекции во время введения препарата следует немедленно прекратить инъекцию, удалить иглу, провести обкалывание места инъекции изотоническим р-ром хлорида натрия, гепарином, гидрокортизоном, приложить лед, произвести аппликации мазями с гидрокортизоном и диметилсульфоксидом (ДМСО).

Почти все цитостатики являются мощными иммунодепрессантами, и при их применении возможно **угнетение иммунитета** с вытекающими отсюда последствиями.

Большинство цитостатиков обладают **мутагенными, тератогенными** и **канцерогенными свойствами,** и поэтому их не рекомендуется назначать беременным женщинам и в период кормления грудью.

Взаимодействия

Как уже отмечалось, современная химиотерапия опухолей — это комбинированная химиотерапия, т.е. сочетание нескольких разных противоопухолевых препаратов. При этом наряду с усилением противоопухолевого эффекта может возрастать токсичность, что обычно учитывается при отработке каждой новой схемы комбинированной химиотерапии, в первую очередь — снижением доз до приемлемого уровня токсичности. Усиление токсичности может наблюдаться при сочетании цитостатиков с облучением.

При сочетании нескольких цитостатиков не разрешается смешивать их в одном шприце (флаконе).

Возможно развитие неблагоприятных реакций при взаимодействии в организме

Glava 2-6.qxd 04.02.05 15:01 Page 85

цитостатиков с другими ЛС, применяемыми по другим, нежели рак, показаниям (сопутствующие заболевания, симптоматическое лечение и т.п.). Следует отметить, что таких нежелательных сочетаний описано немного.

Винкаалкалоиды могут снижать эффективность противосудорожных препаратов, в частности фенитоина, а также противоподагрических средств. Не рекомендуется применение блеомицина одновременно с другими ЛС, обладающими легочной токсичностью. Не следует сочетать проспидия хлорид с другими цитостатиками, обладающими нефротоксичностью. Во время лечения винкристином может уменьшаться всасывание дигоксина.

Эффективность метотрексата может быть снижена при одновременном приеме поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, которая является специфическим антидотом для предупреждения и лечения тяжелых побочных эффектов этого препарата. Применение амиодарона у больных, получающих терапию метотрексатом по поводу псориаза, может привести к изъязвлениям кожи. Описаны случаи возникновения рака кожи у больных псориазом или грибовидным микозом, получавшим лечение метотрексатом в сочетании с ПУФА-терапией (метоксален и УФ-облучение). Больные, получающие метотрексат на фоне сопутствующей терапии этретинатом или другими ретиноидами, должны находиться под постоянным наблюдением из-за риска развития гепатотоксичности. Риск токсичности метотрексата увеличивается также при одновременном применении сульфаниламидов, некоторых антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол) и антикоагулянтов.

При сочетании блеомицина и винбластина может развиться феномен Рейно вследствие одновременного изменения эпителия мелких сосудов под влиянием блеомицина и изменения тонуса сосудов под действием винбластина.

В связи с иммунодепрессивными свойствами цитостатиков не рекомендуется проводить во время химиотерапии вакцинацию живыми и убитыми вирусами, поскольку она может оказаться неэффективной или сопровождаться токсическими явлениями. Проведение вакцинации возможно спустя несколько месяцев (до 1 года) после окончания лечения.

Литература

1. *Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1984; 303 с.*
2. *Гаузе Г.Ф., Дудник Ю.В. Противоопухолевые антибиотики. М.: Медицина, 1987; 173 с.*
3. *Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1983; 224 с.*
4. *Гершанович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. СПб.: Сотис, 1999; 143 с.*
5. *Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медгиз, 1962; 464 с.*
6. *Химиотерапия опухолевых заболеваний: Краткое руководство. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000; 384 с.*
7. *Энциклопедия лекарств. Вып. 9. М.: ООО «РЛС-2002», 2002; 1503 с.*
8. *Cancer Medicine (3th ed.). Ed. by J.F. Holland et al. Philadelphia: J.B. Lippincot Company, 1993; 1: 2018 c.*
9. *New Antimethabolites in Cancer Chemotherapy and their Clinical Impact. Guest ed. S.B. Rraye. British J. Cancer, 1998; 78 (3): 40 c.*
10. *The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman. New York: 1980; 1841 p.*

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 86

Глава 7. Иммунодепрессанты и иммуностимуляторы (иммунофармакотерапия в дерматологии)

Иммунодепрессанты 93
Глюкокортикоиды 95
Цитостатики 97
Фотосенсибилизаторы и иммуносупрессивная фотохимиотерапия 101
Циклоспорин А и иммуносупрессорные макролидные антибиотики 104
Внутривенные иммуноглобулины 107
Поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела 110
Иммуностимуляторы 113
Интерфероны 119
Индукторы интерферонов 123
Другие цитокиновые иммуностимуляторы 126

Являясь одной из основных тканей, изолирующих организм от воздействия окружающей среды, кожа находится под постоянным многоэтапным контролем иммунной системы. Надзор иммунной системы за кожей направлен, с одной стороны, на создание дополнительного барьера, обеспечивающего эффективную элиминацию проникающих сквозь кожу чужеродных агентов (микроорганизмы, белки, аллергены, гаптены и др.), а с другой — на поддержание гомеостаза этой ткани посредством регуляции жизнедеятельности практически всех населяющих ее клеток.

На клеточном уровне контроль иммунной системы за кожей обеспечивается высокой концентрацией как в эпидермисе, так и в собственно дерме антигенпредставляющих клеток (АПК) — эпителиальные клетки Лангерганса, дермальные дендритные клетки и макрофаги, существованием популяции постоянно обновляющихся специфических интраэпителиальных Т-лимфоцитов (клетки, несущие на мембране кожный лимфоцитарный Аг, CLA-позитивные лимфоциты), а также наличием в составе дермальных лимфатических фолликулов В-лимфоцитов, плазматических клеток и естественных киллеров. Кроме того, далеко не последнюю роль в функционировании иммунной системы в коже играют и основные клеточные элементы этой ткани. Под действием ряда провоспалительных стимулов кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки способны экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса II и участвовать в представлении Аг лимфоцитам. Эти же клетки являются источником растворимых регуляторных факторов (хемокинов и цитокинов), оказывающих существенное влияние на миграцию, размножение, созревание и функционирование макрофагов и дендритных клеток (ИЛ-1, ИФН), Т- и В-лимфоцитов (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста бета) и т.д.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные указывают на тесную взаимосвязь иммунной системы и кожи, позволяющую ряду авторов рассматривать кожу в качестве «иммунокомпетентного органа».

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 87

Физиология иммунного ответа в коже

Прежде чем перейти к рассмотрению применяемых в дерматологии иммунотропных препаратов, необходимо описать основные события, происходящие в процессе иммунного ответа в коже **(рис. 7.1)**. Как и для большинства других органов и тканей, типичный иммунный ответ в коже включает 3 этапа, из которых начальный и конечный проходят непосредственно в коже, а промежуточный — в регионарных лимфатических узлах.

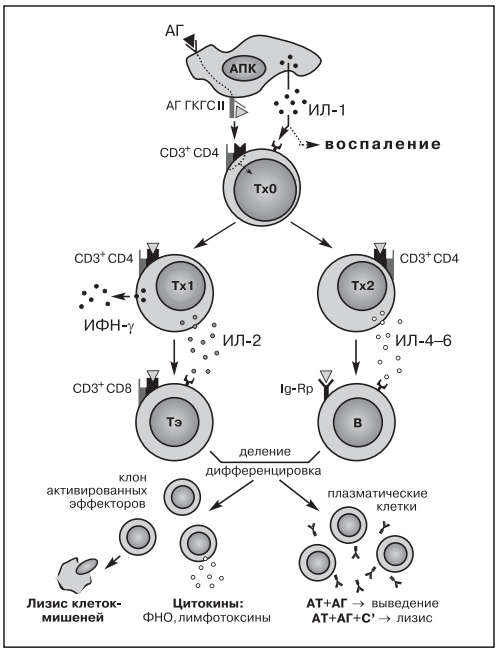


Рис. 7.1. Принципиальная схема иммунного ответа

Этап I — процессинг и презентация Аг

Как упоминалось выше, в норме кожа характеризуется высокой концентрацией клеток Лангерганса и других профессиональных АПК. Эти клетки постоянно «фильтруют» внеклеточную жидкость, захватывают проникающие через эпителиальный барьер чужеродные Аг, внутриклеточно расщепляют их до коротких пептидов (процессинг Аг) и представляют в комплексе с молекулами ГКГС класса II на своей поверхности (презентация Аг). Процессинг и презентация Аг сопровождаются активацией АПК, которая, в свою очередь, приводит к 2 важнейшим событиям в развитии воспаления и иммунного ответа в коже.

Во-первых, АПК начинают активно секретировать ряд регуляторных факторов, и в частности ИЛ-1. Этот цитокин играет центральную роль в патогенезе воспалительного ответа в коже. ИЛ-1 способен активировать хемотаксис нейтрофилов, индуцировать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, стимулировать продукцию белков острой фазы и оксида азота, вызывать активацию покоящихся лимфоцитов и т.д. Кроме того, на системном уровне ИЛ-1 является одним из основных эндогенных пирогенов.

Второе событие — активная миграция нагруженных Аг АПК из кожи в направлении лимфатических сосудов, откуда они попадают в ближайший лимфатический узел.

Этап II — формирование популяции Аг-специфических эффекторов

В паракортикальной зоне лимфатических узлов АПК вступают в прямой контакт с Т-лимфоцитами-хелперами (Тх0-клетки). Этот контакт обеспечивается большой группой рецепторов (молекулы адгезии), но главное значение для развития иммунного ответа со стороны АПК имеют молекулы ГКГС класса II, а со стороны Т-лимфоцитов— Т-клеточный рецептор (CD3). Молекулы ГКГС класса II взаимодействуют с молекулами CD4-Т-клеток, тогда как Т-клеточный рецептор связывается с процессированными пептидами Аг. В результате контактного взаимодействия происходит передача Аг от АПК Тх0-клеткам, которые активируются и дифференцируются или в Тх1-, или в Тх2-клетки. Эти две популяции Т-лимфоцитов отличаются по спектру секретируемых цитокинов и за счет этого способны направлять дальнейшее течение иммунного ответа по 1 из 2 возможных путей: клеточному (Тх1-зависимый) или гуморальному (Тх2-зависимый).

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 88

Тх1 продуцируют 2 важнейших цитокина, регулирующих развитие клеточного иммунного ответа — ИЛ-2 и интерферон-гамма (ИФН-γ). ИЛ-2, являясь аутокринным фактором, вызывает размножение Т-лимфоцитов и дифференцировку их в клетки-эффекторы (Тэ). В качестве Тэ могут выступать 2 вида клеток: $CD8^+$-Т-лимфоциты и $CD4^+$-клетки, известные как $Т_{ГЗТ}$.

Второй цитокин, секретируемый Тх1, ИФН-γ можно считать не только регуляторным, но и эффекторным. Помимо поддержания популяции Тх1 и подавления активности Тх2, он обладает широким спектром эффектов, большинство из которых прямо направлено на элиминацию Аг.

Выделяют следующие разновидности иммунорегуляторной и эффекторной активности ИФН-γ:

- **Прямое противовирусное действие:**
  - — подавление проникновения вирусов в клетку;
  - — блокада репликации вирусной мРНК;
  - — ингибирование сборки вирусных частиц.
- **Антибактериальная активность:**
  - — прямое угнетение колониеобразования грампозитивных и грамнегативных бактерий;
  - — активация макрофагов (ускорение захвата, киллинга и переваривания бактерий).
- **Противоопухолевая активность:**
  - — прямое угнетение пролиферации опухолевых клеток;
  - — индукция дифференцировки и реверсия опухолевого фенотипа;
  - — ингибиция ангиогенеза;
  - — активация цитотоксичности естественными киллерами и Тэ;
  - — усиление экспрессии молекул ГКГС (распознавание чужеродности опухолевых клеток).
- **Иммуномодулирующая активность:**
  - — усиление пролиферации, дифференцировки и функционирования Тх1 и Тэ;
  - — подавление Тх2, пролиферации, дифференцировки В-лимфоцитов и синтеза IgE;
  - — активация макрофагов и естественных киллеров;
  - — потенциирование действия провоспалительных цитокинов.
- **Радиопротективное действие:**
  - — цитокины, секретируемые Тх2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), регулируют все этапы развития и функционирования В-лимфоцитов и, таким образом, обеспечивают контроль гуморального иммунного ответа. Каждый из упомянутых интерлейкинов помимо стимуляции пролиферации или дифференцировки В-клеток обладает определенной специфичностью действия. Под влиянием ИЛ-4 стимулируется в основном синтез Ig класса Е, а также угнетается дифференцировка Тх0 в направлении Тх1 и ускоряется созревание тучных клеток. ИЛ-5 преимущественно стимулирует синтез Ig класса А и индуцирует пролиферацию и дифференцировку эозинофилов. Для ИЛ-6 характерно участие в воспалительной реакции.

Этап III — эффекторная фаза иммунного ответа — элиминация Аг

Накопившиеся в лимфатических узлах клоны Тх1-зависимых Тэ (CD8-позитивные клетки и/или $Т_{ГЗТ}$) проникают в капилляры и с током крови распределяются по вторичным органам иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка, неинкапсулированные лимфатические фолликулы) и по нелимфоидным тканям. Там эти клетки могут осуществлять лизис вирус-инфицированных и опухолевых клеток (обе популяции экспрессируют измененные молекулы ГКГС класса I), через активацию эозинофилов и макрофагов могут участвовать в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и продуцировать т.н. эффекторные цитокины (ФНО, лимфотоксины).

Так же, как и в случае с Тэ, зрелые В-лимфоциты (Тх2-ответ) расселяются по тканям и продуцируют Аг-специфические Ig, относящиеся к классам M, A, G, E и D. Эффекторные реакции с участием

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 89

этих молекул подразделяются на 2 вида и зависят от характера Аг. Растворимые Аг связываются с Ig в экстрацеллюлярной жидкости с образованием иммунных комплексов, которые поглощаются макрофагами и расщепляются внутриклеточно. Для удаления Аг, ассоциированных с мембраной клетки, необходимо подключение каскада активации комплемента, который заканчивается формированием мембрано-атакующего комплекса и лизисом мишени.

После элиминации Аг в течение нескольких недель более 90% Тх1 и Тх2, так же как и клетки-эффекторы, погибают в результате апоптоза, а оставшиеся Т-лимфоциты (клетки памяти) являются длительно живущими и играют ключевую роль при повторном попадании Аг в организм.

В заключение следует отметить, что представленное описание иммунного ответа во многом является идеализированным. На практике в большинстве случаев имеет место смешанный иммунный ответ, протекающий с преимуществом того или иного пути. Среди причин, приводящих к наложению клеточного и гуморального ответа, можно выделить 2 основные.

Во-первых, попадающий в организм чужеродный материал (вирусы, бактерии, внутриклеточные патогены), как правило, характеризуется полиантигенностью, т.е. несет не один, а несколько антигенных детерминант. Одна часть из них может индуцировать клеточный иммунный ответ (антигены клеточной стенки бактерий), тогда как другая — гуморальный (токсины и продукты жизнедеятельности).

Во-вторых, длительное (хроническое) поступление в организм антигенов (даже в форме моноантигена) и их персистирование могут приводить к переключению иммунного ответа с одного пути на другой. Например, в случае вирусной инфекции в стадии внутриклеточного развития вируса иммунный ответ будет протекать преимущественно по клеточному пути, а при высвобождении вируса и выходе его во внеклеточное пространство очень высока вероятность подключения гуморального пути.

Иммунопатология: связь нарушений в иммунной системе с дерматологическими заболеваниями

Бурное развитие иммунологии в последние десятилетия позволило выявить ключевую роль иммунологических нарушений в патогенезе ряда заболеваний, ранее традиционно рассматриваемых как кожные **(табл. 7.1** и **7.2)**. Необходимо отметить, что такие заболевания характеризуются хронизацией и тяжелым течением, часто резистентны к обычной симптоматической терапии и имеют высокий риск развития осложнений вплоть до гибели пациента.

По направленности изменений все происходящие в иммунной системе нарушения можно разделить на 3 группы: гиперергические состояния (иммуноагрессия), гипергические состояния (иммунодефициты) и дисбаланс (сочетание первого и второго типов).

Иммунологическая агрессия

К гиперергическим состояниям, более известным среди специалистов как иммунологическая агрессия, относятся аллергические и аутоиммунные заболевания, а также псориаз и ряд иммуноактивных опухолей.

Аллергические заболевания, протекающие по механизму гиперчувствительности немедленного типа, характеризуются иммунным ответом, развивающимся по Тх2-пути, гиперпродукцией ИЛ-4 и преимущественной дифференцировкой В-клеток в сторону IgE-продуцирующих клонов. В дерматологии наиболее яркими примерами такого рода патологий могут быть атопический дерматит и другие аллергодерматозы. К дерматологическим заболеваниям, имеющим в патогенезе аллергический компонент, относится также контактный дерматит, протекающий по механизму гиперчувствительности замедленного типа.

Аутоиммунные процессы с локализацией в коже характеризуются широким спектром как специфических для этой ткани, так и системных заболеваний с множественными поражениями органов и тканей. В основе патогенеза различных

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 90

Таблица 7.1. Кожные заболевания с иммуноагрессией в патогенезе

Заболевание	Иммунопатогенез	Повреждающий механизм
Аллергические заболевания		
Атопический дерматит Аллергодерматозы	Гиперактивация Тх2 Гиперпродукция ИЛ-4 Гиперсекреция IgE	Связывание Аг-специфического IgE тучными клетками и их дегрануляция
Контактный дерматит	Тх1-ответ против низкомолекулярных химических веществ, связанных с белками клеток или межклеточной жидкости	Ответ по принципу гиперчувствительности замедленного типа с вовлечением макрофагов и эозинофилов
Аутоиммунные и ревматоидные заболевания		
Пузырчатка и субэпидермальные заболевания	Аутоантитела к белкам десмосом CLA, CD8-позитивные цитотоксические Т-клетки	Разобщение межклеточных контактов Отслоение и гибель кератиноцитов
Витилиго	Аутоантитела к меланоцитам Полиорганные аутоантитела	Деструкция меланоцитов
Гнездная алопеция	Гиперэкспрессия Аг ГКГС фолликулярными клетками Презентация фолликулярных антигенов иммунной системе	Инфильтрация фолликулов аутореактивными лимфоцитами. Лизис фолликулярных клеток
Кожные формы красной волчанки	Поликлональная активация В-клеток Полиорганные аутоантитела	Активация комплемента. Действие эффекторных цитокинов
Склеродермия	Аутоантитела к центромерам, ДНК-топоизомеразе, фибрилларину	Активация комплемента. Действие эффекторных цитокинов. Активация тучных клеток. Цитокиновая гиперактивация фибробластов
Дерматомиозит	Цитотоксические $CD8^+$-лимфоциты, Аутоантитела к миозину специфичные к миозину	Прямой лизис миобластов Т-клетками
Другие типы иммуноагрессии		
Псориаз	Цитокин-опосредованная активация Т-клеток в кровотоке Миграция Тх1- и $CD8^+$ клеток в кожу Дополнительная активация суперантигенами и пролиферация Т-клеток в коже Гиперпродукция Тх1-цитокинов	Активация гиперпролиферации кератиноцитов Тх1-цитокинами и нарушение их дифференцировки
Т- и В-клеточные кожные лимфомы	Хроническая Аг стимуляция Тх и активация кератиноцитов Миграция Тх в кожу, пролиферация и дифференцировка под действием цитокинов кератиноцитов Гиперпродукция Тх-цитокинов (преимущественно Тх2-типа)	Неопластический рост и метастазирование

видов пузырчатки (обыкновенная, листовидная, лекарственно-индуцированная, паранеопластическая и т.д.) и аутоиммунных субэпидермальных заболеваний (пемфигоид, эпидермолитическая пузырчатая водянка, линейная IgA болезнь и т.д.) лежит развитие иммунного ответа против десмосомальных белков, в норме

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 91

обеспечивающих плотные контакты между кератиноцитами, или против компонентов базальной мембраны. В случае ревматоидных заболеваний с преимущественной локализацией иммуновоспалительного процесса в коже (острая и хроническая кожная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит и т.д.) также выявляется аутоиммунная агрессия, которая развивается или по гуморальному, или по клеточному типу **(табл. 7.1)**.

Патогенез псориаза и кожных лимфом в меньшей степени связан с иммунным ответом на какой-либо Аг и, скорее, может рассматриваться как нарушение регуляции функционирования иммунной системы в коже. В первом случае ключевым событием в патогенезе является ги-

Таблица 7.2. Примеры кожных заболеваний с иммунодефицитом в патогенезе

Заболевание	Основной тип иммунного ответа/эффекторный механизм	Варианты иммунодефицита
	Бактериальные инфекции	
Кокковые пиодермии (стафило-, стрепто- и гонококковые)	Тх2- и В-клетки/антитела + комплемент Макрофаги/фагоцитоз	Количественный дефицит Тх и цитокиновая дисрегуляция гуморального ответа Генетические дефекты системы комплемента (С2, С5) Нарушение фагоцитоза
Инфекции, вызванные внутриклеточными патогенами (хламидиоз, микоплазмоз, сифилис)	Комбинированный ответ по Тх1- и Тх2-путям/киллинг + антитела Макрофаги/внутриклеточный киллинг	Количественный дефицит Тх и цитокиновая дисрегуляция ответа Переключение Тх1-ответа на $Т_{ГЗТ}$ Угнетение фагоцитарной и переваривающей активности макрофагов
	Вирусные инфекции	
Герпес и др. вирусы	Тх1-ответ, естественные киллеры/цитотоксичность + ИФН В-клетки/антитело-зависимая цитотоксичность + блокирующие антитела	Количественный дефицит Тх или Тэ Генетические или приобретенные дефекты в системе ИФН Преимущественное развитие ответа по Тх2
ВИЧ, ЦМВ, вирус ветряной оспы	Тх1-ответ, естественные киллеры/цитотоксичность + ИФН В-клетки/антитело-зависимая цитотоксичность + блокирующие антитела	Количественный дефицит лимфоцитов за счет прямого повреждения клеток, обеспечивающих противовирусный иммунный ответ Популяционный дисбаланс лимфоцитов и переключение ответа на «неэффективный» путь
	Другие	
Микозы (кандидоз)	$Т_{ГЗТ}$/рекрутирование макрофагов и эозинофилов Макрофаги/фагоцитоз В-клетки/секреторный IgA	Количественное снижение + дисбаланс цитокинов Нарушение переваривания патогена за счет генетического дефекта альфа-маннозидазы Усиление адгезии грибов за счет дефицита секреторного IgA
Лейшманиоз и другие протозойные инфекции	Комбинированный ответ по Тх1- и Тх2-путям/антитела + киллинг	Антигенная изменчивость патогена и его мимикрия Дефицит Тх1-ответа Преимущественный ответ по Тх2 при внутриклеточной локализации патогена

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 92

перпродукция лимфоцитарных цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-2, ФНО-α), которые активируют пролиферацию кератиноцитов и нарушают нормальное течение их дифференцировки. Наоборот, в случае Т- и В-клеточных кожных лимфом причиной гиперпролиферации лимфоцитов в коже являются цитокины, секретируемые активированными кератиноцитами (ИЛ-1, ИЛ-7, ИЛ-15 и др.).

Иммунодефициты

Иммунодефициты (гипергические состояния) характеризуются дефектами в развитии иммунокомпетентных клеток (угнетение иммунопоэза, нарушение формирования АГ-специфических клонов) или их функционировании (низкая продукция регуляторных цитокинов, незавершенность эффекторных функций). По механизму возникновения иммунодефициты подразделяются на первичные (генетически детерминированные) и вторичные (приобретенные). Иммунодефицитные состояния имеют, как правило, системный характер и сопровождаются полиорганной симптоматикой. Иначе говоря, неспособность справиться с антигенной нагрузкой и незавершенность иммунного ответа будут проявляться клинически одинаково во многих тканях.

Несмотря на то что кожные заболевания, одним из элементов патогенеза которых является иммунодефицит, представлены меньшим по сравнению с иммуноагрессией количеством нозологических форм **(табл. 7.2)**, по частоте встречаемости они, безусловно, занимают первое место. Клиническим проявлением иммунологической недостаточности наиболее часто является инфекционный синдром вирусной, бактериальной или грибковой природы. Инфекции, протекающие на фоне иммунодефицита, характеризуются затяжным течением (хронизация), упорным рецидивированием, резистентностью к стандартной химиотерапии и полипатогенностью (комбинированная вирусно-бактериальная, бактериально-грибковая и т.д.). Вторыми по частоте заболеваниями, возникающими при иммунодефиците, считаются опухоли.

Комбинированная иммунопатология

Дисбаланс, или комбинированная иммунопатология, является наиболее частым нарушением в иммунной системе, выявляемым на практике. В основе возникновения дисбаланса, как правило, лежит описанный выше антагонизм Тх1- и Тх2-клеток. Исходя из этого антагонизма на фоне длительного протекания иммунного ответа по одному из двух Тх-путей (хроническое поступление чужеродного Аг в организм, ответ на аутоантигены) должна происходить гиперпродукция цитокинов, подавляющих развитие ответа по другому Тх-пути. Клинически подобная ситуация будет проявляться как сочетание иммуноагрессии с иммунодефицитом. Например, при пузырчатках в условиях интенсивно протекающего аутоиммунного гуморального ответа в коже (иммунологическая агрессия по Тх2-пути) очень высока вероятность наслоения вирусной, грибковой, протозойной (Тх1-дефициты) или бактериальной (Тх2-дефицит на другой антиген) инфекций.

Приведенный выше краткий обзор демонстрирует, что все 3 типа иммунологических нарушений (иммуноагрессия, иммунодефицит и дисбаланс) играют значительную роль при возникновении ряда дерматологических заболеваний и во многом определяют характер их течения. Осознание этого факта привело к тому, что в последние 2 десятилетия стандартная терапия кожных заболеваний значительно пополнилась за счет большой группы иммунотропных препаратов.

По направленности действия и характеру иммунных нарушений, при которых назначают иммунотропные препараты, их можно разделить на 3 группы: **иммунодепрессанты**, **иммуностимуляторы** и **иммуномодуляторы**. Исключая ВИГ (которые можно отнести к иммуномодуляторам), в рамках данной главы будут рассмотрены только первые 2 группы препаратов.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 93

Иммунодепрессанты

Глюкокортикоиды 95
Цитостатики 97
Фотосенсибилизаторы и иммуносупрессивная фотохимиотерапия 101
Циклоспорин А и иммуносупрессорные макролидные антибиотики 104
Внутривенные иммуноглобулины 107
Поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела 110

Данная группа включает лекарственные препараты, способные воздействовать на различные этапы иммунного ответа **(рис. 7.2)**, в результате чего наблюдается его ослабление или полное подавление. В большинстве случаев иммуносупрессивная терапия является патогенетической и представляет значительную угрозу здоровью пациента.

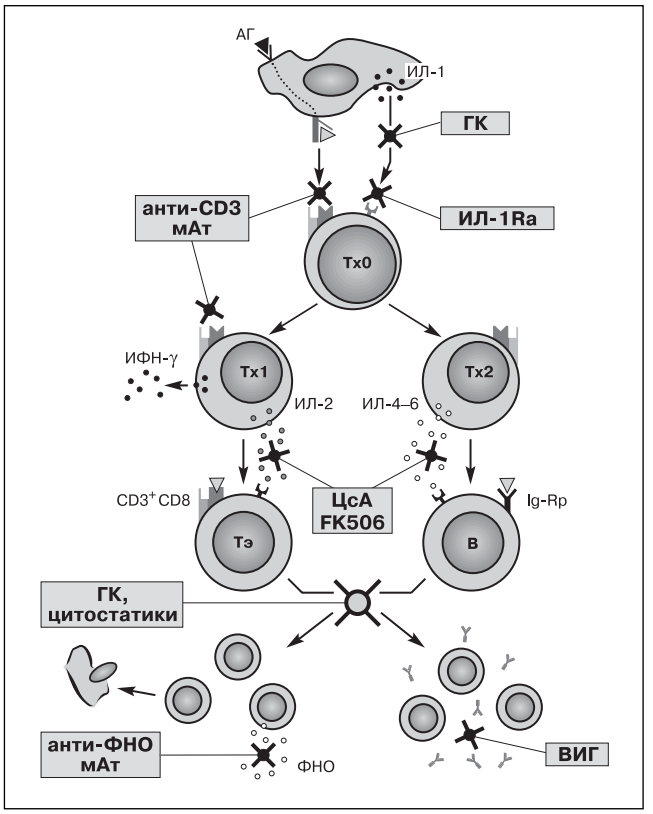


Рис. 7.2. «Точки приложения» некоторых иммунодепрессантов в иммунном ответе

Традиционно иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) классифицируются на подгруппы по химическому строению *(см. ниже)*. В соответствии с этой классификацией выделяют: глюкокортикоиды, иммуносупрессорные цитостатики, фотосенсибилизаторы в комбинации с УФ-облучением (ПУФА-терапия), циклоспорин А и макролидные антибиотики, препараты, содержащие антитела, а также антагонисты рецепторов цитокинов.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 94

Классификация иммунодепрессантов:

- **ГКС**;
- **цитостатики** — азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид;
- **фотосенсибилизаторы** — метоксален, 5-метоксипсорален, 8-метоксипсорален;
- **циклоспорин А и макролидные антибиотики** (такролимус, сиролимус);
- **препараты, содержащие антитела:**
  - — **иммуноглобулин человеческий нормальный**;
  - — **поликлональные антисыворотки** — антилейкоцитарный иммуноглобулин, антитимоцитарный иммуноглобулин;
  - — **моноклональные антитела** — базиликсимаб, даклизумаб, инфликсимаб, муромаб;
- **антагонисты рецепторов цитокинов** — блокатор рецептора ИЛ-1.

В качестве альтернативной классификации можно предложить разделение иммунодепрессантов на подгруппы по селективности их влияния на иммунную систему, что позволяет получить представление о механизмах действия и о возможных побочных эффектах препаратов.

Неселективные иммунодепрессанты, помимо влияния на иммунную систему, оказывают угнетающее действие еще на ряд клеток-мишеней. Их применение приводит к множественным побочным эффектам. В эту подгруппу можно включить ГКС (тотальная миелосупрессия, метаболические нарушения), цитостатики (антипролиферативный эффект в отношении всех быстроразмножающихся клеток) и фотосенсибилизаторы (локальное угнетение пролиферации и индукция гибели всех делящихся клеток в месте облучения УФ-лучами).

ЛС с относительной избирательностью имеют прицельное действие на иммунную систему, как правило, не затрагивая другие органы и ткани. Вместе с тем препараты данной подгруппы влияют не только на клетки, осуществляющие в данный момент иммунный ответ, но и на всю популяцию иммунокомпетентных клеток или на последствия любого иммунного ответа. К относительно избирательным иммуносупрессорам можно отнести различные варианты антилимфоцитарных антисывороток (уничтожение всей популяции или отдельных субпопуляций лимфоцитов) и внутривенные иммуноглобулины (пассивная блокада циркулирующих Аг-специфических иммуноглобулинов).

Новейшие избирательные иммунодепрессанты не оказывают влияния на клетки иммунной системы, которые в момент введения препаратов не участвуют в иммунном ответе. Иначе говоря, мишенью для ЛС этой подгруппы являются активированные лимфоциты. Второй точкой приложения этих препаратов может быть конкретный регуляторный или эффекторный механизм, протекающий при иммунном ответе. К настоящему времени в подгруппу входят ЦсА и макролидные антибиотики (такролимус, сиролимус), моноклональные антитела (абциксимаб, алемзутумаб, базиликсимаб, гемтузумаб озогамицин, даклизумаб, ибритумомаб, инфликсимаб, муромаб, паливизумаб, ритуксимаб, трастузумаб), рецепторный антагонист ИЛ-1. В ближайшее десятилетие можно ожидать, что эта подгруппа пополнится наиболее высокоизбирательными препаратами — толерогенами, способными блокировать иммунный ответ на конкретный антиген, не влияя на параллельно протекающие иммунные реакции.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 95

Глюкокортикоиды

Указатель описаний ЛС

Алклометазон
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Будесонид
Гидрокортизон 643
Гидрокортизона бутират
Латикорт 690
Локоид 691
Дексаметазон 652
Клобетазол 684
Метилпреднизолон 709
Мометазон
Элоком 794
Мометазон/салициловая кислота
Элоком С 795
Преднизолон 732
Триамцинолон 758
Флуоцинолона ацетонид . . .771
Флутиказон

Глюкокортикоиды — это наиболее часто используемые в дерматологии препараты для базовой терапии тяжелых воспалительных заболеваний и иммуноагрессивных состояний. В связи с подробным описанием глюкокортикоидов в других главах этой книги в данном разделе будет приведена информация, касающаяся только их иммуносупрессивного фармакологического эффекта и относящихся к иммунной системе побочных реакций.

Механизм действия

По механизму действия глюкокортикоиды можно отнести к низкоселективным иммуносупрессантам, т.к., помимо подавления функционирования иммунной системы, они также обладают противовоспалительным эффектом и плейотропным действием на различные пути метаболизма. Несмотря на это, сегодня глюкокортикоиды считаются «золотым стандартом» в иммуносупрессивной терапии. Фармакодинамическая и клиническая эффективность препаратов глюкокортикоидов служит эталоном, с которым сравниваются уже известные или вновь открываемые иммунодепрессанты.

Множественность эффектов глюкокортикоидов связана с широким распространением специфических рецепторов для этих веществ в клетках различных органов и тканей. Как и для других стероидов, рецепторы для глюкокортикоидов являются внутриклеточными белками, обладающими способностью напрямую связываться с промоторными или ингибиторными регионами генов и регулировать их экспрессию.

На молекулярном уровне иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов реализуется через прямое подавление транскрипции генов ряда цитокинов (ИЛ-1—6, ИЛ-8, ИЛ-11—13, ФНО-α, ИФН, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, хемокины) и молекул адгезии (ICAM-1, E-селектин). Нарушение продукции регуляторных и эффекторных цитокинов, а также экспрессии молекул, обеспечивающих взаимодействие иммунокомпетентных клеток, приводит к нарушению регуляции иммунного ответа и, как следствие, к его незавершенности или полной блокаде. Ингибирующее действие глюкокортикоидов распространяется на продукцию Тх1- (ИФН и ИЛ-2) и Тх2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), т.е. эти препараты способны угнетать как гуморальный, так и клеточный иммун-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 96

ный ответ. Кроме того, за счет ингибирования продукции цитокинов, регулирующих различные фазы иммунного ответа, ГКС одинаково эффективно блокируют иммунный ответ на любой стадии его развития.

Второй механизм, объясняющий иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов, это усиление продукции в клетках эндонуклеаз — специфических ферментов, способных фрагментировать нативные молекулы ДНК. Активация эндонуклеаз является центральным событием поздних этапов апоптоза, или физиологической запрограммированной гибели клеток. В соответствии с этим прямым следствием действия глюкокортикоидов будет гибель большого количества клеток, и в частности лейкоцитов. Индуцированный глюкокортикоидами апоптоз затрагивает мононуклеарные клетки (лимфоциты и моноциты), базофилы, эозинофилы и тучные клетки. Клинически апоптогенный эффект глюкокортикоидов будет проявляться как соответствующие виды цитопений. Действие глюкокортикоидов на нейтрофилы имеет противоположный характер, т.е. под влиянием этих препаратов апоптоз нейтрофилов угнетается, а продолжительность их жизни (циркуляции) возрастает (нейтрофилез). Однако глюкокортикоиды вызывают резкое снижение функциональной активности нейтрофилов. Например, под влиянием глюкокортикоидов нейтрофилы теряют способность покидать кровоток (угнетение миграции) и проникать в очаги воспаления. Необходимо отметить, что апоптогенный эффект глюкокортикоидов распространяется не только на активированные иммунокомпетентные клетки, но и на покоящиеся клетки, не участвующие в данный момент в иммунном ответе.

Место в терапии

Глюкокортикоиды являются базовыми патогенетическими средствами для терапии атопических, аутоиммунных заболеваний и других видов иммуноагрессии. В дерматологии высокая эффективность глюкокортикоидов как иммуносупрессантов доказана при лечении атопического дерматита, ревматоидных заболеваний с кожными проявлениями, псориазе, аутоиммунных болезнях соединительной ткани и т.д.

Глюкокортикоиды хорошо сочетаются с другими типами иммуносупрессантов. В частности, при низкой эффективности или неэффективности глюкокортикоидов иммуносупрессивная терапия может быть дополнена комбинацией глюкокортикоидов с цитостатиками (азатиоприн, метотрексат) или с ЦсА.

Среди других областей применения, имеющих отношение к иммуносупрессивному эффекту глюкокортикоидов, следует отметить трансплантологию, где они широко применяются для предотвращения реакции отторжения трансплантата.

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

С точки зрения иммунной системы одним из основных побочных эффектов ГКС-терапии являются вторичные иммунодефициты, которые клинически проявляются как предрасположенность к вирусным, бактериальным и паразитарным инфекциям. Кроме того, на фоне длительных курсов глюкокортикоидов в средних и высоких дозах часто наблюдается хронизация инфекционных заболеваний, прогрессирование оппортунистических инфекций и активизация условно-патогенной флоры. В связи с этим одним из важнейших противопоказаний при назначении глюкокортикоидов является наличие системных бактериальных и в особенности вирусных (герпетических) инфекций.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 97

Цитостатики

Указатель описаний ЛС

Азатиоприн 621
Метотрексат 713
Циклофосфамид 787

Цитостатические препараты относятся к наиболее неселективным иммунодепрессантам. Они эффективны в отношении любых быстропролиферирующих клеток. В соответствии с этим использование цитостатиков для терапии иммунопатологических состояний сопровождается многочисленными побочными эффектами. Среди всего имеющегося в настоящее время разнообразия цитостатиков в дерматологии прочно закрепились 3 препарата: азатиоприн (пуриновый аналог), метотрексат (антагонист фолиевой кислоты) и циклофосфамид (алкилирующий агент).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Как уже обсуждалось в «Физиологии иммунного ответа в коже», необходимым этапом при развитии иммунного ответа является размножение Аг-специфических лимфоцитов, которому предшествует значительная активация синтетического метаболизма в этих клетках. Именно блокада этих процессов в течение иммунного ответа обусловливает успешное применение цитостатиков в качестве иммунодепрессантов. Все 3 вышеупомянутых цитостатика обладают выраженным антипролиферативным эффектом в отношении размножающихся лимфоцитов и, таким образом, препятствуют формированию Аг-специфических клонов клеток-эффекторов.

Вместе с тем молекулярные мишени и механизмы действия для азатиоприна, метотрексата и циклофосфамида отличаются.

Азатиоприн относится к классу антиметаболитов. После биотрансформации образующийся из азатиоприна 6-меркаптопурин выступает в роли «ложного основания» за счет структурного сходства с аденином, гипоксантином и гуанином. Он встраивается в нуклеиновые кислоты и блокирует репликацию, транскрипцию и трансляцию. Наиболее чувствительны к азатиоприну Тэ. Угнетение гуморального иммунного ответа (В-лимфоциты) происходит в основном за счет инактивации Тх. Препарат подавляет активность киллерных клеток.

Механизм действия **метотрексата** зависит от дозы препарата. В средних и высоких дозах (100—200 мг/нед) он обладает выраженным антипролиферативным действием на лимфоциты, в низких (5—20 мг/нед) — иммуномодулирующим. В средних и вы-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 98

соких концентрациях метотрексат, являясь антагонистом фолиевой кислоты, специфически блокирует активность дегидрофолатредуктазы. В результате в клетках происходит нарушение метаболизма пуриновых оснований и аминокислот (серина и метионина). В свою очередь, это вызывает угнетение синтеза нуклеиновых кислот и белков, что в дальнейшем приводит к нарушению пролиферации клеток. Наиболее чувствительны к цитотоксическому действию метотрексата Т-лимфоциты.

При использовании низких доз концентрация метотрексата является явно недостаточной для полной блокады дегидрофолатредуктазы. Считается, что иммуномодулирующий эффект препарата развивается за счет внутриклеточного метаболизма метотрексата, важнейшим этапом которого является полиглютаминирование. Мишенью для глютаминированных производных метотрексата служат т.н. дистальные фолат-зависимые ферменты (тимидилатсинтетаза, рибонуклеотидтрансаминаза) и ферменты, контролирующие синтез полиаминов. **На уровне иммунной системы изменения активности ферментов проявляются в серии эффектов:**

- ингибирование ответа клеток на ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО при неизменном уровне продукции этих цитокинов (блокада рецепторов или путей внутриклеточной передачи сигнала);
- уменьшение продукции ИЛ-10;
- индукция апоптоза лимфоцитов (преимущественно Т-клеток);
- супрессия функций В-клеток, и в частности, угнетение синтеза Ig;
- активация естественных киллеров.

Кроме того, ряд низкодозовых эффектов метотрексата может рассматриваться как противовоспалительные. К ним относятся:

- нарушение хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления и их адгезии к эндотелию;
- ингибирование высвобождения простагландина Е2;
- снижение синтеза и высвобождения гистамина.

Активные метаболиты циклофосфамида имеют 2 полифункциональные хлорэтиловые группы, которые способны соединяться с различными боковыми группами в составе нуклеиновых кислот и белков с образованием ковалентных сшивок (алкилирование). Сшивки в нуклеиновых кислотах приводят к остановке деления и гибели клеток через нарушение процессов трансляции, транскрипции и репликации. Алкилирование белков циклофосфамидом вызывает угнетение функций покоящихся иммунокомпетентных клеток, предотвращая их активацию и вхождение в иммунный ответ. Этот второй эффект проявляется при дозах препарата, более низких по сравнению с антипролиферативными. В-лимфоциты чувствительнее к действию циклофосфамида, чем Тх. Самыми устойчивыми к цитостатику являются Тэ.

Фармакокинетика

Все препараты имеют таблетированные формы и наиболее часто принимаются внутрь. Кроме того, метотрексат и циклофосфамид могут вводиться парентерально (в/в или в/м). Препараты хорошо **всасываются** из ЖКТ, **биодоступность** зависит от пути введения и составляет более 50% **(табл. 7.3)**.

Все 3 препарата являются пролекарствами и подвергаются пресистемному **метаболизму** в печени. В результате из азатиоприна и метотрексата образуется по одному активному метаболиту. Циклофосфамид подвергается биотрансформации с образованием 7 продуктов, 4 из которых обладают алкилирующей активностью. Активирующий метаболизм цитостатиков проходит в несколько этапов. Первая порция препарата, попадающая при всасывании из ЖКТ в портальный кровоток, метаболизируется сразу. Другая часть препарата, попавшая в системный кровоток, минуя печень, метаболизируется в течение следующих 24 ч.

Распределяются препараты и их метаболиты достаточно равномерно. Они хорошо **проходят** через цитоплазматические мем-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 99

Таблица 7.3. Некоторые фармакокинетические параметры иммуносупрессорных цитостатиков

Препарат	Активный метаболит	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч
Азатиоприн	6-меркаптопурин	—	30	1—2	5
Метотрексат	Полиглютаминовая форма	≈50	50	0,5—2	2—15
Циклофосфамид	4-гидроксициклофосфамид, альдофосфамид, азотный иприт, фосфамид иприта	75—90	12—14	2—3	4—7

браны и могут накапливаться внутри клеток. Все 3 цитостатика **проникают** в грудное молоко. Препараты в основном **выводятся** почками в виде метаболитов. Небольшая часть экскретируется с желчью.

Место в терапии

Долгое время в дерматологии основным показанием для цитостатиков считались опухолевые заболевания и псориаз, при котором эти препараты использовались в качестве антипролиферативных средств в отношении бесконтрольно размножающихся кератиноцитов. По мере накопления данных об иммуносупрессивном действии цитостатиков спектр патологий, где показано назначение этих препаратов, непрерывно расширяется. Сегодня иммуносупрессивная активность цитостатиков используется для терапии иммунокомплексных и аутоиммунных кожных заболеваний (пузырчатка, некоторые заболевания соединительной ткани), ревматоидных заболеваний с кожными проявлениями (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит), Т-клеточных кожных лимфом, атопического дерматита. Учитывая особую опасность, применение этих препаратов ограничивается особо тяжелыми случаями, когда имеется резистентность к другим видам патогенетической терапии, и в частности к лечению ГКС. По силе иммуносупрессивный эффект цитостатиков является равнозначным или превышает эффект ГКС.

Другие области применения:

- онкология (стандартная курсовая химиотерапия);
- трансплантология (в комбинации с ГКС и ЦсА для предотвращения отторжения трансплантата);
- ревматология (лечение ГКС-устойчивых тяжелых форм заболеваний);
- прочие (тяжелые формы хронических воспалительных заболеваний неаутоиммунной природы).

Побочные эффекты

Большая часть серьезных побочных эффектов цитостатиков связана с их антипролиферативным действием, которое распространяется на все виды быстроразмножающихся клеток. Как следствие, при терапии этими препаратами в тканях, требующих постоянного обновления (костный мозг, эпителий ЖКТ, репродуктивная система и т.д.), происходят серьезные нарушения. Со стороны ЖКТ типичными побочными эффектами являются анорексия, тошнота, рвота, реже диарея. При длительных курсах дополнительно развиваются язвенный стоматит, гингивит и другие виды воспалительных процессов в слизистых оболочках. При терапии цитостатиками со стороны системы кроветворения наблюдается миелосупрессия, которая проявляется в виде лейкопении, тромбоцитопении и анемии, ме-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 100

галобластного эритропоэза, макроцитоза и гемолитической анемии (редко). В репродуктивной системе терапия цитостатиками приводит к олигоспермии, дисменорее и тератогенным эффектам в отношении плода.

Со стороны иммунной системы побочные явления проявляются как абсолютная Т- и В-клеточная лимфопения и выраженный вторичный иммунодефицит. При пролонгированных курсах лечения цитостатиками клиническими проявлениями иммунодефицитов будут прогрессирующие вирусные, бактериальные и грибковые инфекции различной локализации (пневмонии, фурункулез, герпес, гепатит). Высока вероятность возникновения опухолей, в особенности резистентных к данному цитостатику.

Вторая группа побочных эффектов связана с внутриклеточным накоплением метаболитов цитостатиков и проявляется в виде различной по интенсивности (дозозависимой) токсичности. Первое место по частоте среди таких эффектов занимают аллергические реакции (анафилаксия, лихорадка, озноб, сыпь, крапивница). Кроме того, токсические проявления часто возникают со стороны печени (гепатотоксичность, перипортальный некроз, цирроз и т.д.), почек (нефропатия, азотемия, гематурия, цистит, почечная недостаточность и т.д.) и ЦНС. Среди других часто встречающихся побочных эффектов следует отметить алопецию.

При низкодозовой терапии метотрексатом большинство описанных побочных реакций не встречается. Наиболее серьезным нежелательным эффектом является гепатотоксичность.

Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями при терапии цитостатиками являются гиперчувствительность, печеночная или почечная недостаточность, беременность и тяжелые инфекции.

Учитывая, что цитостатики относятся к высокотоксичным сильнодействующим препаратам, вызывающим множественные побочные эффекты, их назначение и проведение курса лечения возможно только под контролем врача, имеющего опыт иммуносупрессивной терапии. В процессе лечения необходимо проводить мониторинг лабораторных показателей крови и иммунной системы.

В промежутках между курсами цитостатиков пациентам желательно проводить иммунореабилитацию с использованием иммуностимуляторов.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 101

Фотосенсибилизаторы и иммуносупрессивная фотохимиотерапия

Указатель описаний ЛС

Метоксален**
5-метоксипсорален*
8-метоксипсорален*

Несмотря на более чем 5000-летнюю историю, иммуносупрессивная фотохимиотерапия относится к самым современным способам лечения в дерматологии. Наиболее популярным среди методов фотохимиотерапии является ПУФА-терапия. Принцип ПУФА-терапии заключается в пероральном (системном) или наружном (местном) введении лекарственных препаратов (П-псоралены) с последующим локальным облучением кожи пациента длинноволновым УФ-светом спектра А (УФА). Псоралены (фурокумарины) — это вещества растительного происхождения, представляющие собой продукт конденсации фурана и кумарина. В настоящее время известно несколько сотен природных и синтетических фурокумаринов, 3 из которых применяются в дерматологической практике: метоксален, 5-метоксипсорален и 8-метоксипсорален.

Механизм действия и фармакологические эффекты

При отсутствии воздействия УФ-светом (320—400 нм) фурокумарины неактивны. В процессе облучения они подвергаются серии превращений с образованием короткоживущих высокореактогенных фотопродуктов, состав которых до настоящего времени неизвестен. Эффекты фотопродуктов можно разделить на 2 категории.

Во-первых, они способны взаимодействовать с нуклеотидами в составе ДНК и индуцировать образование ковалентных сшивок. В этом отношении механизм действия фотопродуктов фурокумаринов аналогичен описанному ранее антипролиферативному действию иммуносупрессивных цитостатиков. Антипролиферативный эффект фотопродуктов неспецифичен и затрагивает все пролиферирующие клетки в месте облучения.

Во-вторых, как было продемонстрировано в последние 10 лет, фотопродукты фурокумаринов снижают активность иммунокомпетентных клеток в коже, включая АПК и в особенности Аг-специфические Тэ. Точный молекулярный механизм этого эффекта остается неизвестным. Однако экспериментальные данные позволяют заключить, что иммуносупрессивный эффект фурокумаринов реализуется, с одной стороны, за счет изменения баланса про- (ИЛ-1,

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 102

ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10, меланоцит-стимулирующий гормон-альфа, рецепторный антагонист ИЛ-1) цитокинов, а с другой стороны, за счет индукции апоптоза в активированных Т-лимфоцитах.

Фармакокинетика

Основной путь введения фурокумаринов при ПУФА-терапии — прием внутрь. Из ЖКТ препараты быстро и достаточно полно **всасываются**. В сосудистом русле фурокумарины **связываются** с белками. T_{max} в среднем составляет 0,5—4 ч, $T_{1/2}$ — около 2 ч. Фурокумарины являются высоколипофильными веществами, свободно **проникающими** через фосфолипидный бислой цитоплазматической мембраны и **накапливающимися** внутри клеток. В тканях фурокумарины распределяются равномерно, преимущественное накопление в коже остается спорным. При отсутствии облучения препараты быстро расщепляются и **выводятся** в виде метаболитов почками в течение 24 ч.

Место в терапии

Основными показаниями для фотохимиотерапии являются псориаз, красный плоский лишай, витилиго, кожная Т-клеточная лимфома, гнездная алопеция, атопический дерматит. В литературе есть отдельные сообщения об успешном лечении с помощью фурокумаринов экзематозных процессов.

Значительным преимуществом ПУФА-терапии по сравнению с другими видами иммуносупрессивной терапии является ее локальный характер, что позволяет избежать системных побочных эффектов. Вместе с тем данный вид лечения имеет некоторые ограничения из-за недоступности глубоких слоев кожи для облучения и невозможности точного контроля концентрации образовавшихся фотопродуктов. Наиболее часто ПУФА — это вспомогательная или альтернативная терапия. Решение о ее проведении принимается при снижении чувствительности к ГКС, в качестве альтернативы цитостатикам.

Побочные эффекты

Наиболее тяжелые побочные эффекты ПУФА-терапии обусловлены контактом кожи пациента с большими дозами жесткого УФ-облучения. Другой причиной возникновения побочных эффектов может быть токсическое действие некоторых фотопродуктов.

Побочные явления клинически проявляются в виде тошноты и рвоты. Со стороны нервной системы возможны головокружение, нервозность, бессонница и депрессия. В месте облучения в связи с массированной гибелью клеток возникают эритема (вплоть до лучевого ожога) и ощущение зуда. У больных, постоянно получающих ПУФА-терапию, наблюдается ранняя прогерия (старение) кожи, меланодермия, онко- и параонкологические заболевания.

Противопоказания и предостережения

Основными противопоказаниями для применения фурокумаринов являются гиперчувствительность и состояния, сопровождающиеся повышенной фоточувствительностью (системная красная волчанка, порфирия, пигментная ксеродермия, альбинизм, меланома). ПУФА-терапию не рекомендуется проводить беременным и кормящим матерям, а также детям до 12 лет.

В связи с повышением чувствительности наружных покровов к УФ-свету за 24 ч до и в течение 24 ч после приема фурокумаринов пациенты должны избегать контакта с солнечным светом. На протяжении этого времени и в процессе ПУФА-терапии больным необходимо носить темные очки во избежание повреждения роговицы и развития катаракты.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 103

Взаимодействия

Фурокумарины усиливают эффекты препаратов, вызывающих фотосенсибилизацию (антралит, деготь и его дериваты, гризеофульвин, фенотиазины, налидиксовая кислота, хинолоны, фторхинолоны, сульфаниламиды, тетрациклины и др.).

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 104

Циклоспорин А и иммуносупрессорные макролидные антибиотики

Указатель описаний ЛС

Сиролимус
Такролимус*
Циклоспорин А

ЦсА, сиролимус (рапамицин) и такролимус (FK-506) являются продуктами микроорганизмов и по характеру действия относятся к избирательным иммуносупрессантам. Основная область применения этих препаратов — трансплантология, где они наряду с ГКС используются для предотвращения реакции отторжения. Однако в последние два десятилетия ЦсА и иммуносупрессорные макролиды находят все более широкое применение в дерматологии.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Несмотря на различия в строении, основной фармакологический эффект всех 3 препаратов — иммуносупрессивный. Кроме того, сиролимус обладает выраженным противогрибковым и противоопухолевым (антипролиферативным) действиями.

Главной мишенью для ЦсА и иммуносупрессорных макролидов являются активированные Т-лимфоциты. Эти препараты свободно проникают через цитоплазматическую мембрану и связываются в цитоплазме со специфическими для Т-клеток белками, получившими название иммунофиллины.

В дальнейшем механизмы действия ЦсА и такролимуса совпадают, а эффект сиролимуса несколько отличается. В результате взаимодействия ЦсА и такролимуса с иммунофиллинами происходит блокада кальций-зависимого пути внутриклеточной передачи сигнала, идущего с Аг-распознающих и/или вспомогательных рецепторов Т-клеток. В связи с тем, что кальций-зависимый путь передачи сигнала играет ключевую роль в экспрессии гена ИЛ-2, конечный этап действия препаратов этой группы состоит в практически полном угнетении синтеза ИЛ-2 и прерывании иммунного ответа на ранней стадии (4—8 ч от момента получения Т-клетками Аг). Помимо ИЛ-2, ЦсА, такролимус оказывают угнетающее действие на продукцию ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО-α и ИФН-γ. По силе иммуносупрессорного эффекта ЦсА сравним с ГКС, тогда как эффект такролимуса почти в 100 раз сильнее.

Сиролимус действует на активированные Т-клетки на более поздних стадиях (24—72 ч после начала Аг-стимуляции), предотвращая их переход из G1- в S-фазу клеточного цикла. Этот эффект реализуется

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 105

через кальций-независимый механизм передачи внутриклеточного сигнала. Иммуносупрессорный эффект сиролимуса захватывает и гуморальный ответ, т.к. он способен блокировать синтез антител В-лимфоцитами. Доказательством различного механизма действия у ЦсА и сиролимуса является их синергидное иммуносупрессивное действие, выявляемое в экспериментальных условиях и в клинике.

Фармакокинетика

Все препараты высоколипофильны и практически не растворяются в воде. Таблетированные лекарственные формы изготовляются или на основе масляных растворителей или с использованием специальных дисперсионных технологий. В отличие от ЦсА и сиролимуса такролимус хорошо проникает через неповрежденную кожу, в связи с чем для него разработана местная лекарственная форма (крем) **(табл. 7.4)**.

Из ЖКТ препараты всасываются не полностью, и доля абсорбированного вещества может сильно изменяться. **Биодоступность** варьирует между 15% (сиролимус) и 30% (ЦсА). В плазме крови препараты активно взаимодействуют с белками, преимущественно с гидрофобными (липопротеинами). ЦсА может связываться с циркулирующими эритроцитами, гранулоцитами и лимфоцитами. Для такролимуса продемонстрировано связывание только с эритроцитами. Препараты данной группы хорошо распределяются в тканях. Они способны накапливаться в жировой и лимфоидной тканях, эпидермисе, почках и печени. ЦсА проходит через плаценту и обнаруживается в грудном молоке. Для макролидов данные аналогичных исследований отсутствуют.

Препараты **метаболизируются** печенью при участии системы цитохрома Р450 (3А форма), в меньшей степени их биотрансформация происходит в гастроинтестинальной системе и почках. Более 90% препаратов **выводится** с желчью. Почками **экскретируется** от 0,5% (сиролимус) до 6% (ЦсА).

Место в терапии

Из рассматриваемых в этом разделе препаратов наиболее широкое клиническое применение имеет ЦсА. В дерматологии ЦсА и иммуносупрессорные макролиды являются препаратами выбора при лечении псориаза и атопического дерматита. ЦсА также высокоэффективен при плоском лишае, пузырчатках, гнездной алопеции, гангренозной пиодермии, системных болезнях соединительной ткани. Учитывая почти полное сходство механизмов действия и фармакологических эффектов, в ближайшее время можно ожидать успешных результатов клинических испытаний такролимуса при этих же заболеваниях. Однако значительным ограничением для широкого использования такролимуса в дерматологии может стать мощность эффекта этого препарата (сложность курсового дозирования и значительные побочные эффекты).

С точки зрения тактики лечения препараты этой группы назначаются в основном при заболеваниях тяжелого течения, устойчивых к стандартной терапии. Часто их используют в комбинации с ГКС и/или цитостатиками. Для усиления иммуносупрессорного эффекта сиролимус может комбинироваться с ЦсА или такролимусом. Подобное сочетание иммуносупрессантов дает лучший клинический

Таблица 7.4. Основные фармакокинетические показатели циклоспорина А и иммуносупрессорных макролидов

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч
Циклоспорин А	30	90	1,5—3,5	18
Такролимус	17—22	99	1,6—3,0	34
Сиролимус	15	92	1—3	60—72

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 106

эффект по сравнению с азатиоприном. При псориазе возможно сочетание ЦсА и иммуносупрессорных макролидов с ПУФА-терапией.

Побочные эффекты

Как и для других иммунодепрессантов, одним из наиболее опасных побочных эффектов ЦсА и иммуносупрессорных макролидов является вторичный иммунодефицит, сопровождающийся бактериальными и вирусными инфекциями. Данные препараты также являются потенциальными опухолеиндуцирующими агентами. Вместе с тем, в отличие от низкоизбирательных иммунодепрессантов, ряд побочных эффектов у препаратов этой группы не выявляется. Например, ЦсА и макролиды не оказывают негативного влияния на гемопоэз, иммунную и репродуктивную системы.

Среди не связанных с иммуносупрессией побочных эффектов ЦсА и такролимуса ведущее место занимает нефротоксичность. Главная нежелательная реакция при терапии сиролимусом — дислипидемия (повышение в крови уровня общего холестерина и триглицеридов). Другими побочными эффектами, общими для этих 3 препаратов, являются артериальная гипертензия, неврологическая симптоматика (тремор, парестезии, нарушение сна), гепатотоксичность, а при длительном применении — пневмосклероз. Для ЦсА и такролимуса также характерны электролитный дисбаланс, гипертрофия десен, гипертрихоз. Большинство побочных эффектов обратимо и исчезает при прекращении приема препарата.

Противопоказания и предостережения

Абсолютными противопоказаниями являются гиперчувствительность к ЛС или масляной основе, входящей в их состав. Препараты нельзя использовать при тяжелых нарушениях функции почек, артериальной гипертензии и злокачественных новообразованиях. В связи с особой опасностью, при терапии ЦсА и иммуносупрессорными макролидами необходимо проводить мониторинг лабораторных показателей иммунной системы. Учитывая, что ЦсА и оба супрессорных макролида относятся к препаратам с очень узким терапевтическим интервалом, в процессе лечения необходимо регулярно определять их концентрацию в плазме крови.

Взаимодействия

Имеющаяся в литературе информация о лекарственном взаимодействии в основном касается ЦсА. Различные ЛС могут как увеличивать (эритромицин, кетоконазол, даназол, аллопуринол, макролиды), так и уменьшать (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, азатиоприн, амиодарон, противосудорожные средства) концентрацию ЦсА в крови. Аминогликозиды, метилпреднизолон, НПВС при комбинированном применении значительно усиливают нефротоксичность ЦсА.

Из значимых продуктов питания следует упомянуть цитрусовые соки, повышающие концентрацию ЦсА и сиролимуса в циркуляции, и жирную пищу, значительно снижающую абсорбцию всех 3 препаратов из ЖКТ.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 107

Внутривенные иммуноглобулины

Указатель описаний ЛС

Иммуноглобулин человека нормальный

Данная группа объединяет препараты, которые представляют собой высокоочищенные нормальные Ig человека. В/в иммуноглобулины (ВИГ) получают из т.н. пулированной сыворотки, полученной от 10—20 тыс. здоровых доноров с помощью спиртового фракционирования. В большинстве препаратов соотношение различных классов Ig сохраняется и соответствует физиологическому (IgG — 75—90%, IgM — 3—9%, IgA — 7—15%). Несмотря на доказанную эффективность ВИГ при ряде иммунопатологий, их клиническое применение остается ограниченным из-за высокой стоимости терапии.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты ВИГ являются комплексными. Их фармакологическое действие обусловлено наличием в составе большого количества антител, направленных против наиболее часто встречающихся патогенов, а также присутствием в препаратах блокирующих антител. ВИГ можно считать классическими иммуномодуляторами, т.к. они обладают одновременно 2 противоположными фармакологическими эффектами: иммуносупрессивным и иммуностимулирующим. Преимущественное проявление того или иного эффекта зависит от состояния иммунной системы пациента (иммунодефицит или иммуноагрессия). Механизмы действия ВИГ бывают быстрые и отдаленные.

Быстрые:

- нейтрализация антигена;
- нейтрализация циркулирующих антител по механизму идиотип-антиидиотипического взаимодействия;
- блокада Fc-рецепторов на макрофагах;
- блокада классического пути активации комплемента (ингибиция C1q-, C3- и C4-компонентов);
- элиминация циркулирующих иммунных комплексов, диссоциация их отложений в тканях;
- модуляция продукции провоспалительных цитокинов.

Отдаленные:

- ингибирование синтеза алло- и аутоантител (по механизму обратной связи);
- изменение Tx1/Tx2-баланса в сторону Tx1.

Иммуносупрессивное действие ВИГ направлено в основном на блокаду гуморального иммунного ответа.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 108

С этой точки зрения ВИГ обладают относительной избирательностью, т.к. способны ингибировать гуморальный ответ, развивающийся на любой антиген, или инактивировать антитела различной специфичности. Иммуносупрессивное действие ВИГ реализуется посредством 3 механизмов. Во-первых, наиболее быстрый — инактивация циркулирующих антител (например, аутоантител) за счет присутствия в препаратах ВИГ антиидиотипических антител (антитела против антител). В результате идиотип-антиидиотипического взаимодействия образуются иммунные комплексы и эндогенные антитела инактивируются. Во-вторых, за счет высокой концентрации IgG в ВИГ может происходить угнетение ряда эффекторных механизмов, через которые осуществляется конечный этап гуморального иммунного ответа. В частности, ВИГ блокируют Fc-рецепторы на макрофагах и других клетках, ингибируют активность комплемента, изменяют метаболизм иммунных комплексов и т.д. И в-третьих, за счет существования механизма отрицательной обратной связи избыток Ig в ВИГ приводит к подавлению синтеза собственных Ig и, таким образом, к затуханию гуморального иммунного ответа.

При первичных и вторичных иммунодефицитах применение ВИГ можно рассматривать, прежде всего, как заместительную терапию в условиях нарушения гуморального иммунного ответа и синтеза эндогенных Аг-специфических антител. Основным механизмом иммуностимулирующего действия ВИГ является нейтрализация Аг за счет имеющегося в препаратах естественного титра антител против стандартного набора патогенов и вырабатываемых ими токсинов. Кроме того, по механизму отрицательной обратной связи ВИГ способны сдвигать Тх1/Тх2-баланс в сторону активации клеточного иммунного ответа.

Фармакокинетика

Препараты ВИГ являются эндогенными высокомолекулярными белками. В связи с этим их фармакокинетика значительно отличается от синтетических и других экзогенных препаратов. Как следует из названия, основной путь введения этих препаратов в/в, реже они используются в/м. Продолжительность действия препаратов 3— 4 нед, $T_{1/2}$ — более 20 дней.

Распределение отдельных компонентов в составе ВИГ неравнозначно. IgG легко **проникают** через тканевые барьеры (включая плаценту) и распределяются в экстраваскулярном пространстве. Равновесная **концентрация** достигается в течение 5—7 дней. IgM и IgA преимущественно остаются в кровотоке. **Метаболизм** препаратов ВИГ идет по 2 основным путям. Большая часть ВИГ, связавшихся с Аг, поглощается тканевыми макрофагами или фагоцитами селезенки и подвергается внутриклеточному протеолизу в лизосомах. Свободные Ig (неиспользованные) и часть циркулирующих комплексов попадают в почки, где расщепляются соответствующими протеазами. Конечный продукт расщепления — смесь аминокислот, которые используются для синтеза эндогенных белков.

Место в терапии

Спектр патологий, при которых доказан позитивный клинический эффект ВИГ, очень широкий. В дерматологии с целью достижения иммуносупрессии ВИГ используются в качестве дополнительной терапии при тяжелых формах аутоиммунных заболеваний 3 групп:

- пузырчатка и субэпидермальные заболевания (обыкновенная и листовидная пузырчатка, пемфигоид, эпидермолитическая пузырчатая водянка);
- васкулярные коллагенозы (обычный, ювенильный и паранеопластический дерматомиозиты, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и др.);
- системные васкулиты с кожными проявлениями (синдром Кавасаки, системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными антителами, узелковый полиартрит, гангренозная пиодермия).

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 109

Среди системных васкулитов с вовлечением кожи особо следует отметить синдром Кавасаки, который является абсолютным показанием к назначению ВИГ (в дополнение к препаратам ацетилсалициловой кислоты).

Назначение ВИГ с целью иммуностимуляции показано при тяжелых бактериальных инфекциях кожи и других вторичных иммунодефицитах. При сепсисе и антибиотикоустойчивых инфекциях назначение ВИГ можно рассматривать как жизнеспасающее. Иммуностимулирующая ВИГ-терапия дает хороший клинический эффект и при реабилитации больных в промежутках между курсами цитостатиков и других иммуносупрессивных препаратов. Наличие в составе ВИГ антител против вирусов герпеса, Эпштейна—Барра, цитомегаловирусов и др. позволяет использовать данные препараты при упорно-рецидивирующих вирусных инфекциях.

Другие области применения:

- гематология (первичные и вторичные иммунодефициты — Х-сцепленная агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта—Олдрича, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунные гемолитические анемии, нейтропении и коагулопатии);
- акушерство и гинекология (хроническое невынашивание беременности, резус-конфликт и другие иммунологические конфликты в системе «мать — плод», неонатальный сепсис);
- эндокринология (инсулин-зависимый диабет, аутоиммунные тиреоидиты).

Побочные эффекты

ВИГ-терапию можно отнести к одному из самых безопасных видов лечения. Побочные реакции развиваются редко и в большинстве случаев связаны с индивидуальной непереносимостью препаратов. Проявлениями таких реакций являются озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, ломота в суставах и легкая боль в спине. При нарастании симптомов возможно развитие анафилактического шока. Вторыми по частоте являются инфузионные реакции, связанные с высокой скоростью введения препарата.

Противопоказания и предостережения

Основные противопоказания включают системный ответ на введение препаратов Ig и наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций. IgA-содержащие препараты противопоказаны больным с дефицитом IgA, т.к. у них часто имеется высокий титр анти-IgA антител (как правило, относящихся к классу Е). ВИГ не рекомендуется использовать до и после активной иммунизации живыми вакцинами, т.к. они могут значительно понизить эффективность вакцинации.

При терапии ВИГ следует строго соблюдать правила подготовки и введения этих препаратов, а именно: р-р для введения должен быть свежеприготовленным, иметь температуру не ниже комнатной и не должен содержать твердых частиц; нельзя смешивать р-ры ВИГ с другими лекарствами; введение препарата должно быть медленным с использованием системы фильтров. Во избежание бактериального загрязнения неиспользованную часть препарата необходимо выбрасывать.

Применение ВИГ при беременности и лактации возможно только по строгим показаниям. Учитывая, что ВИГ относятся к препаратам, полученным из донорской крови, особое внимание следует обращать на информацию производителя о наличии в процессе их производства специальной обработки с целью инактивации вирусов (вирус гепатита С, ВИЧ и т.д.).

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 110

Поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела

Указатель описаний ЛС

Моноклональные антитела
Абциксимаб
Алемзутумаб*
Базиликсимаб
Гемтузумаб озогамицин*
Диклизумаб*
Ибритумомаб*
Инфликсимаб
Муромонаб CD-3**
Паливизумаб*
Ритуксимаб
Трастузумаб

Поликлональные антисыворотки
Иммуноглобулин антилейкоцитарный*
Иммуноглобулин антитимоцитарный

К группе иммунодепрессантов, содержащих антитела, помимо рассмотренных в предыдущем разделе ВИГ относятся поликлональные антисыворотки (ПАС) и моноклональные антитела (МАТ).

С точки зрения технологии в основу получения препаратов обеих групп положен принцип, впервые использованный при вакцинации, т.е. направленное получение антител определенной специфичности при сознательном введении в организм известного антигена. Различие состоит в том, что антигенами для получения иммуносупрессорных ПАС и МАТ служат иммунокомпетентные клетки человека (ПАС) или отдельные белковые молекулы, экспрессированные на их поверхности (МАТ).

Исторически первыми в иммунологии, а затем и в фармакологии появились ПАС (антилимфоцитарный и антитимоцитарный иммуноглобулины). Для их получения клетки человека вводили животным (кролики, мыши, свиньи и т.д.) и после окончания иммунного ответа из сыворотки выделяли Ig. Открытие гибридомной технологии позволило перейти к более очищенным и высокоэффективным МАТ первого поколения (муромонаб).

Однако серия недостатков ПАС и МАТ I поколения (в частности, связанных с введением чужеродного белка в организм человека) привела к дальнейшему совершенствованию технологии. На смену МАТ I поколения пришли т.н. химерные МАТ (II поколение). В этих препаратах каждое антитело «собрано» из фрагментов молекул Ig человека и мыши (приблизительно в равном соотношении). В разработанных во второй половине 90-х гг. XX в. гуманизированных МАТ (III поколение) только короткие Аг-распознающие последовательности имеют мышиное происхождение, а более 90% молекул антител представлены IgG человека. И наконец, в 2000—2002 гг. завершилась успехом еще одна разработка, и были зарегистрированы препараты, представляющие собой МАТ, к Fc-фрагменту которых присоединены бактериальные токсины или радиоизотопы.

К настоящему времени МАТ можно смело назвать «препаратами будущего». Несмотря на то что международную регистрацию прошли только 11 препаратов **(табл. 7.5)**, еще более 400 МАТ находятся на различных стадиях клинических испытаний.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 111

Таблица 7.5. Некоторые характеристики зарегистрированных препаратов МАТ

Препарат	Поколение	Мишень	Показания
Абциксимаб	II	gp IIb/IIIa на активированных лимфоцитах	Кардиоваскулярная патология
Алемзутумаб	III	CD52 на B-, T-, NK-клетках и моноцитах	Хроническая лимфобластная лейкемия
Базиликсимаб	II	CD25 на активированных лимфоцитах	Отторжение трансплантата
Гемтузумаб озогамицин	III + токсин	CD33 на лейкемических бластах	Острая миелобластная лейкемия
Даклизумаб	III	CD25 на активированных лимфоцитах	Отторжение трансплантата
Ибритумомаб	II + радиоизотоп	CD20 на B-клетках	Неходжкинские лимфомы
Инфликсимаб	II	ФНО-α	Ревматоидный артрит, болезнь Крона
Муромонаб	I	CD3 на T-клетках	Отторжение трансплантата
Паливизумаб	III	Белок F респираторного синцитиального вируса	Респираторная вирусная инфекция
Ритуксимаб	II	CD20 на B-клетках	Неходжкинские лимфомы
Трастузумаб	III	Онкобелок HER2	Метастазирующий рак молочной железы

Механизм действия и фармакологические эффекты

Фармакологические эффекты данных препаратов зависят от типа клеток, на которые они направлены. В случае неопластически трансформированных клеток основное действие будет противоопухолевым. Фармакологический эффект ПАС и МАТ, направленных против иммунокомпетентных клеток, характеризуются как узкоспецифичная, направленная иммуносупрессия (в особенности для МАТ).

Механизмы действия ПАС и МАТ хорошо изучены. На первом этапе происходит связывание антител с соответствующей структурой (рецептором) на поверхности клеток. Для опухолевых клеток мишенями являются рецепторы факторов роста, для иммунокомпетентных — специфические для определенной популяции CD-маркеры **(табл. 7.5)**. Дальнейшее развитие событий зависит от структуры входящих в состав препаратов антител и, в частности, от состояния Fc-фрагмента. При интактном (неизмененном по сравнению с эндогенными Ig) Fc-фрагменте связывание антител приводит к индукции антитело-зависимой цитотоксичности и гибели клетки-мишени. Уничтожение клеток-мишеней происходит или с помощью Тэ и макрофагов (клеточная цитотоксичность), или с помощью системы комплемента и формирования мембраноатакующего комплекса. Действие МАТ с «пришитыми» токсинами или радиоизотопами реализуется за счет прямой цитотоксичности.

Другой механизм наблюдается при структурном несовершенстве Fc-фрагментов. В этом случае входящие в ПАС и МАТ антитела играют роль рецепторных антагонистов, препятствуя связыванию эндогенного лиганда и активации внутриклеточной системы передачи сигнала. Интересно отметить, что для рециклируемых рецепторов (преимущественно тирозинкиназных) комплекс «антитела —

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 112

рецептор» очень стабилен и выдерживает несколько циклов интернализации-встраивания.

Фармакокинетика

Основной путь введения препаратов данной группы — в/в. В связи с тем что фармакокинетика ПАС и МАТ имеет значительное сходство с рассмотренной ранее для ВИГ, здесь приводится только несколько общих закономерностей, характерных для данных препаратов.

Время циркуляции и действия различных ПАС и МАТ значительно варьирует и зависит от природы Ig, входящих в их состав. Основная тенденция выглядит следующим образом. Чем ближе по структуре вводимые антитела к человеческим Ig, тем дольше их циркуляция и эффект. В соответствии с этим ПАС достаточно **быстро инактивируются** и **выводятся** из организма, а фармакокинетические параметры гуманизированных МАТ приближаются к эндогенным Ig человека.

Место в терапии

К настоящему времени МАТ практически полностью вытеснили ПАС из клинической практики.

Если рассматривать МАТ в ряду других иммунодепрессантов, то основной их отличительной чертой является беспрецедентная избирательность и безопасность. Однако, как следует из данных, приведенных в **таблице 7.5**, в настоящее время показания к применению иммуносупрессорных МАТ в дерматологии отсутствуют (за исключением инфликсимаба, назначаемого при ряде ревматологических заболеваний с кожной симптоматикой). Основная причина этого заключается в высокой стоимости МАТ, которая не позволяет расширить область клинического применения этих препаратов. Использование иммуносупрессорных МАТ при трансплантации экономически обосновано кратковременностью курса (2—5 инъекций), тогда как при лечении аутоиммунных и атопических заболеваний курсовая терапия должна продолжаться в течение нескольких лет или на протяжении всей жизни больного. Несмотря на это, значительный прогресс в биотехнологии в последние десятилетия позволяет надеяться на значительное удешевление препаратов МАТ и введение их в различные области клинической практики, включая и дерматологию.

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

Основные побочные эффекты ПАС и иммуносупрессорных МАТ являются такими же, как и для остальных групп иммуносупрессантов (вторичный иммунодефицит). Из других наиболее частых нежелательных эффектов следует отметить аллергические и инфузионные реакции. Главным противопоказанием для ПАС и МАТ является гиперчувствительность, в особенности к мышиному (все виды МАТ) или другому животному (ПАС) белку.

Резистентность к ПАС является достаточно частым случаем и возникает при многократном использовании препаратов. Основной причиной резистентности является иммунный ответ против вводимых иммуноглобулинов животных и быстрое нарастание титра блокирующих антител. Теоретически в случае химерных и гуманизированных МАТ иммунный ответ развиваться не должен. Однако в литературе существуют отдельные сообщения об обнаружении в крови больных блокирующих антител к МАТ.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 113

Иммуностимуляторы

Интерфероны 119
Индукторы интерферонов 123
Другие цитокиновые иммуностимуляторы 126

Данная группа объединяет свыше 60 различных препаратов, основным фармакологическим эффектом которых является усиление иммунного ответа. Прежде чем перейти к описанию отдельных подгрупп иммуностимуляторов, необходимо сделать несколько существенных замечаний.

Следует отметить, что большинство препаратов разработаны, зарегистрированы и применяются только на территории нашей страны. К иммуностимуляторам, прошедшим международную регистрацию, можно отнести левамизол, несколько тимических факторов, некоторые Аг-содержащие препараты, ИФН и другие рекомбинантные цитокины.

В связи с относительной «молодостью» отечественных иммуностимуляторов (большинство из них разработаны в последние 20—30 лет) и достаточной «мягкостью» процедуры регистрации, для многих из них отсутствует информация о фармакокинетике и фармакодинамике, а для комплексных препаратов — и о точном составе. Это, в свою очередь, затрудняет классификацию данных ЛС и не позволяет до конца систематизировать и схематизировать их использование в клинике.

В отличие от иммунодепрессантов иммуностимуляторы в подавляющем большинстве являются достаточно мягко действующими препаратами, что, с одной стороны, ограничивает их применение в клинике в виде монотерапии, а с другой — во многих случаях оставляет сомнения по поводу их клинической эффективности.

К настоящему времени грамотное проведение иммуностимулирующей терапии и контроль ее эффективности не могут проводиться врачом общего профиля и требуют участия специалиста, имеющего соответствующий опыт. Недостаточное количество таких специалистов приводит к снижению скорости введения иммуностимуляторов в клиническую практику и формированию некорректных схем лечения.

Как уже упоминалось, иммунодефициты, как базовое показание для назначения иммуностимуляторов, в основном носят системный характер и имеют одинаковые проявления одновременно во многих тканях. Это позволяет предположить, что иммуностимуляторы должны находить применение в различных областях частной медицины. Однако на самом деле ни специалисты в отдельных областях медицины, ни производители не ставят

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 114

такую задачу. В связи с этим спектр иммуностимулирующих препаратов, используемых в той или иной области, и в частности в дерматологии, очень ограничен.

Иммуностимулирующую терапию следует проводить на фоне нормального или повышенного поступления в организм витаминов, микроэлементов и питательных веществ (компенсация транзиторных иммунодефицитов, возникающих в условиях недостаточности «материалов» для обеспечения нормального функционирования иммунной системы). Другое условие успешной иммуностимулирующей терапии заключается в снижении стрессовой нагрузки на пациента на протяжении всего курса лечения, т.к. основные стресс-гормоны — ГКС — являются мощными иммунодепрессантами.

Классификация иммуностимуляторов:

- **стимуляторы фагоцитов** — ликопид, полиоксидоний;
- **тимические факторы и тимомиметики** (иммунофан, левамизол, тактивин);
- **В-клеточные стимуляторы и заместительные факторы гуморального иммунитета** — в/в иммуноглобулины и миелопид;
- **цитокины и их индукторы:**
  - — **интерфероны** (альфа, бета, гамма);
  - — **интерлейкины** (интерлейкин-1бета, интерлейкин-2);
  - — **естественные комплексы цитокинов** (лейкинферон, суперлимф);
  - — **индукторы интерферонов** (амиксин, арбидол, неовир, полудан, ридостин, циклоферон).

Вследствие постоянного пополнения списка иммуностимуляторов и изменения фундаментальных представлений о работе иммунной системы однозначной **классификации**, удовлетворяющей всем требованиям специалистов, для данной группы препаратов в настоящий момент не существует. Наиболее часто приводимые в литературе классификации разделяют иммуностимуляторы на подгруппы по химическому строению и способам получения (например, биологические препараты, химические природные и синтетические вещества или полимерные, экзогенные и эндогенные препараты). К сожалению, подобный подход не оправдывает себя со стороны практической медицины, т.к. для врача более важен фармакологический эффект препаратов и конкретный механизм их действия, чем информация о структуре или способе получения. В связи с этим наиболее перспективными являются патогенетические классификации, определяющие место препарата на том или ином этапе развития иммунного ответа (по аналогии с иммунодепрессантами). Однако, как было упомянуто ранее, отсутствие четких представлений о механизмах действия многих иммуностимуляторов в значительной мере осложняет создание такой классификации. Несмотря на это, уже сейчас можно представить форму «идеальной» патогенетической классификации иммуностимуляторов, хорошо сочетающейся с теоретическими концепциями, современными лабораторно-диагностическим возможностями и имеющимися препаратами. В соответствии с этой классификацией иммуностимуляторы можно разделить на 5 подгрупп.

I. Препараты, восстанавливающие или стимулирующие иммунопоэз, — воздействуют на низкодифференцированные клетки-предшественники и незрелые лимфоциты, стимулируя их размножение, ускоряя дифференцировку и перераспределение этих клеток между компартментами иммунной системы (колониестимулирующие факторы, тимические факторы и тимомиметики, хемокины и индуцирующие миграцию цитокины).

II. Препараты, активирующие АПК, — воздействуют на различные типы дендритных клеток и макрофагов, усиливая презентацию Аг, продукцию регуляторных цитокинов (ИЛ-1, трансформирующие и другие факторы роста) и эффекторные функции (фагоцитоз, генерация активных форм кислорода). К этой подгруппе относятся Аг-содержащие препараты (бактериальные лизаты, липопо-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 115

лисахариды, производные мурамилдипептида), цитокины — ИФН и ИЛ-1 (аутокринный механизм), нуклеинат натрия, полиоксидоний.

III. Стимуляторы Т-лимфоцитов и **клеточного иммунного ответа** (тимические факторы и тимомиметики, цитокины — ИФН-γ и ИЛ-2, индукторы ИФН).

IV. В-клеточные стимуляторы и **заместительные факторы гуморального иммунитета** (АГ-содержащие препараты, ВИГ, миелопид).

V. Препараты, обладающие косвенной иммунотропностью, — создают условия («благоприятный климат») для нормального функционирования иммунной системы без специфического влияния на отдельные звенья иммунного ответа (витаминно-микроэлементные комплексы, антиоксиданты, детоксицирующие препараты, эубиотики, БАДы).

Одно из преимуществ данной классификации заключается в том, что нумерация первых 4 групп соответствует последовательности событий при функционировании иммунной системы *(см. «Физиология иммунного ответа в коже»)* от предподготовки функционально-активных иммунокомпетентных клеток (подгруппа I) до эффекторной фазы иммунного ответа (подгруппы II и III).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Как уже упоминалось, хотя большинство иммуностимуляторов может рассматриваться как потенциально эффективные ЛС при кожных заболеваниях, имеющих элемент иммунодефицита в патогенезе, спектр применяемых в дерматологии иммуностимуляторов остается достаточно ограниченным. Учитывая такую «фрагментарность», используемые в дерматологии иммуностимуляторы будут описаны совместно без учета подгруппы, к которой они относятся. Данные о механизмах действия используемых в дерматологии иммуностимуляторов представлены в **таблице 7.6**. Информация о цитокиновых иммуностимуляторах и их индукторах приводится в отдельном разделе данной главы.

Помимо основного иммуностимулирующего эффекта, почти все из описываемых в данном разделе иммуномодуляторов имеют дополнительное фармакологическое действие.

- **Тактивин:**
  - — пирогенный;
  - — антистрессорный (блокада эффекта АКТГ);
  - — аналгезирующий (эндорфино-подобный);
  - — ранозаживляющий.
- **Имунофан:**
  - — дезинтоксикационный;
  - — гепатопротекторный;
  - — антиоксидантный.
- **Левамизол:**
  - — антигельминтный;
  - — иммуносупрессивный (в высоких дозах).
- **Ликопид:**
  - — противоопухолевый.
- **Полиоксидоний:**
  - — детоксицирующий;
  - — антиоксидантный;
  - — мембраностабилизирующий.
- **Миелопид:**
  - — антистрессорный и обезболивающий;
  - — усиливающий эритропоэз;
  - — противоопухолевый (противолейкозный).
- **ВИГ:**

см. в разделе «Иммуносупрессанты».

Фармакокинетика

За исключением левамизола, полиоксидония и ВИГ, данные о фармакокинетике иммуностимуляторов отсутствуют **(табл. 7.7)**.

Место в терапии

Абсолютным показанием к назначению иммуностимуляторов являются вторичные иммунодефициты. Помимо этого, иммуностимуляторы показаны еще при двух ка-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 116

Таблица 7.6. Иммуностимуляторы, применяемые в дерматологии

Препарат	Подгруппа	Структура	Преимущественный механизм действия
Тактивин	I/III*	Фракционированный экстракт тимуса, содержащий более 30 пептидов	Усиление миграции предшественников Т-клеток и их созревания в тимусе
Имунофан	I/III*	Тимический гексапептид	Усиление миграции предшественников Т-клеток и их созревания в тимусе; модулирующий эффект на дифференцированные Т-клетки
Левамизол	I/III*	Производное имидазола, тимомиметик	Восстановление количества Т-клеток; ускорение пролиферации Т-клеток; усиление активности Тэ
Ликопид	II	Мурамилдипептид из клеточной стенки *L. Bulgaricus*, Аг-содержащий препарат	Стимуляция эффекторных функций моноцитов/макрофагов и нейтрофилов; индукция синтеза ИЛ-1 и эффекторных цитокинов
Полиоксидоний	II	Производное полиэтиленпиперазина	Стимуляция активности тканевых и циркулирующих моноцитов/макрофагов; адъювантный эффект при вакцинации
Миелопид	I/IV*	Смесь из 6 пептидов костномозгового происхождения	Ускорение пролиферации и созревания В-клеток; изменение Тх-баланса; усиление антителопродукции
ВИГ	IV	*См. в подглаве «Иммуносупрессанты»*	

*Некоторые препараты отнесены к 2 подгруппам по следующим причинам: 1) наличие в составе нескольких активных компонентов (комплексные препараты); 2) плейотропный характер действия (рецепторы для препарата локализованы на многих клетках иммунной системы).

Таблица 7.7. Некоторые фармакокинетические параметры иммуностимуляторов, применяемых в дерматологии

Препарат	Биодоступность	Связывание с белками	T_{max}	$T_{1/2}$
Тактивин	Комплексный препарат*			
Имунофан	—	—	—	—
Левамизол	—	—	1,5—2 ч	3—4 ч
Ликопид	—	—	—	—
Полиоксидоний	89%	—	40 мин	25—36 ч
Миелопид	Комплексный препарат*			
ВИГ	*См. в разделе «Иммунодепрессанты»*			

*Для комплексных препаратов определение фармакокинетических параметров не представляется возможным.

тегориях нарушений в иммунной системе. Во-первых, это дисбалансы, при которых на фоне иммуноагрессии наблюдается дефицит гуморального или клеточного иммунного ответа. И во-вторых, иммуностимуляторы активно используют при т.н. лекарственных иммунодефицитах (вариант вторичного иммунодефицита), спровоци-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 117

рованных применением иммунодепрессантов, цитостатической или лучевой противоопухолевой терапии. В этом случае иммуностимуляторы назначают в промежутках между курсами основной терапии для иммунореабилитации пациентов.

При инфекционных заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитом, введение иммуностимуляторов в комплексную терапию можно рассматривать как удачный вариант комбинирования этиотропной и патогенетической терапии. При этом ослабленные под действием химиотерапевтических препаратов частично резистентные к терапии микроорганизмы уничтожаются стимулированными иммунокомпетентными клетками, в результате чего достигается лучший клинический эффект.

При дисбалансах сочетание иммуносупрессивной терапии с иммуностимулирующей приводит к более быстрому восстановлению нарушенного равновесия, снижению суммарной дозы иммунодепрессантов и более редкому присоединению к патологическому процессу инфекции.

Ниже представлены **основные показания к назначению иммуностимуляторов** при заболеваниях с кожной симптоматикой.

Тактивин:
- инфекции кожи и гнойно-септические состояния;
- аутоиммунные заболевания (в комбинации с метотрексатом): рассеянный склероз, псориаз;
- офтальмогерпес.

Имунофан:
- инфекционные заболевания: герпес, хламидиозы, ЦМВ, токсоплазмоз, пневмоцистоз, СПИД;
- аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, псориаз;
- атопический дерматит.

Левамизол:
- инфекционные заболевания: рецидивирующий простой герпес, опоясывающий герпес, бородавки;
- атопический дерматит, аллергодерматозы;
- ревматоидный артрит, системная красная волчанка.

Ликопид:
- инфекционные заболевания: герпес, папилломатоз, острые и хронические гнойные заболевания кожи;
- аутоиммунные заболевания: красный плоский лишай, псориаз.

Полиоксидоний:
- острые и хронические гнойные заболевания кожи;
- атопический дерматит, аллергодерматозы;
- нарушения процессов регенерации: трофические язвы, ожоговые и длительно незаживающие раны.

Миелопид:
- инфекционные заболевания бактериальной и вирусной природы;
- атопический дерматит, аллергодерматозы;
- неходжкинские лимфомы.

ВИГ:

см. в разделе «Иммуносупрессанты».

Побочные эффекты

По своим токсикологическим характеристикам большинство природных и ряд синтетических препаратов можно отнести к малотоксичным ЛС. Они хорошо переносятся в дозах, в несколько раз превышающих терапевтические.

Главные побочные реакции иммуностимуляторов связаны с индукцией под их влиянием иммунного ответа и воспалительной реакции. Наиболее часто иммуностимуляторы вызывают повышение температуры и «гриппоподобный» симптомокомплекс *(см. ниже «Интерфероны»)*. В месте введения препаратов нередко возникают кожный зуд и эритема. При использовании препаратов белкового происхождения возможно развитие аллергических реакций, вплоть до развития анафилаксии.

Противопоказания и предостережения

Без тщательной лабораторной оценки состояния иммунной системы при атопиях и

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 118

аутоиммунных заболеваниях применять иммуностимуляторы не рекомендуется. Использование иммуностимуляторов на фоне высокодозовой (противовоспалительной) ГКС-терапии неэффективно. Напротив, сочетание иммуностимуляторов с НПВС не снижает эффекты обеих групп препаратов.

В силу лабильности иммунной системы и возможности провоцирования аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний с особой осторожностью следует назначать иммуностимуляторы новорожденным и детям раннего возраста.

При беременности использование иммуностимуляторов также является нежелательным. При беременности, сопровождающейся резус-конфликтом, использование иммуностимуляторов запрещено.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 119

Интерфероны

Указатель описаний ЛС

Интерферон альфа
Интерферон альфа-2a 665
Интерферон альфа-2b 673
Интерферон альфа-n1
Интерферон бета**
Интерферон бета-1a
Интерферон бета-1b
Интерферон гамма*
Интерлейкин-1b
Интерлейкин-2

ИФН часто используются в клинической практике, и в частности в дерматологии. Они являются единственными эндогенными иммуностимуляторами, имеющими международную регистрацию и прошедшими многоцентровые исследования. ИФН представляют собой группу близких по строению эндогенных пептидных регуляторных факторов (цитокинов) с молекулярной массой 17,5— 23 кД (146—166 аминокислот), которые используются в качестве лекарственных препаратов в заместительной, этиотропной и патогенетической терапии.

В зависимости от клетки-продуцента выделяют 3 типа ИФН: ИФН-α или лейкоцитарный, ИФН-β, или фибробластный, и ИФН-γ, или иммунный (лимфоцитарный). Кроме того, α- и β-ИФН могут иметь минорные отличия в аминокислотной последовательности, в связи с чем их подразделяют на подтипы (например, альфа-2a, альфа-2b, бета-1b и т.д.).

Второй подход к классификации ИФН основан на способе их получения. В соответствии с этим препараты ИФН разделяют на 2 типа: природные и рекомбинантные.

Природные препараты получают, индуцируя синтез ИФН в культурах нормальных клеток человека с дальнейшим выделением и биохимической очисткой цитокина. Отличительной чертой природных препаратов является присутствие в них различных подтипов ИФН в естественном соотношении, а также примеси других цитокинов (дополнительная активность).

Рекомбинантные ИФН получают с использованием генно-инженерных технологий, путем внедрения генов ИФН в ДНК бактериальных клеток (штамм-продуцент). Особенностью рекомбинантных препаратов является высокая гомогенность (1-й подтип ИФН) и наличие структурных отклонений по сравнению с эндогенным ИФН (отличие по 1—3 аминокислотам, гликозилирование).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Как было упомянуто выше, ИФН обладают широким спектром действия, совмещая регуляторную и эффекторную активность. Основные механизмы действия сходны для всех 3 типов ИФН и представлены в **таблице 7.1**.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 120

Практически все известные препараты ИФН обладают 3 видами фармакологических эффектов:

- противовирусным;
- противоопухолевым;
- иммуномодулирующим.

Противовирусный и противоопухолевый эффекты ИФН являются комплексными и включают 2 механизма: прямое действие (подавление репликации вируса, антипролиферативный эффект) и опосредованное (активация соответствующего типа иммунитета). Прямые эффекты проявляются при использовании ИФН в высоких дозах (> 5 млн МЕ/сут). Дозировки, при которых наблюдается максимальный иммуномодулирующий эффект, в несколько раз ниже и приближаются к физиологическим (< 5 млн МЕ/сут). В связи с этим иммуностимулирующую терапию можно рассматривать как заместительную.

Несмотря на то что фармакологические эффекты разных типов ИФН совпадают, существуют отдельные качественные и количественные различия в направленности и выраженности той или иной их активности. Это, в частности, касается иммуномодулирующего эффекта, который более выражен и несколько отличается у γ-ИФН, а также противоопухолевого эффекта, более характерного для α- и β-ИФН. Кроме того, иммуномодулирующий эффект рекомбинантных ИФН, как правило, менее выражен по сравнению с природными препаратами.

Из дополнительных фармакологических эффектов необходимо отметить антихламидийную активность (прямое ингибирование развитие патогенов в макрофагах), антилейшманиозное и антилепрозное действие.

Фармакокинетика

Значительное разнообразие патологий, при которых показано назначение ИФН, определяет существование большого количества путей введения этих препаратов. Наиболее распространены парентеральные пути введения (в/м, п/к, в/в болюсное или капельное и т.д.) **(табл. 7.8)**. В дерматологии предпочтительным является местное применение препаратов в виде мазей и гелей, инъекционных р-ров для введения непосредственно в (под) очаг патологического процесса или перифокально вокруг него (обкалывание). Такие способы введения позволяют использовать препараты в высоких концентрациях, снизить системные побочные реакции и увеличить экономическую эффективность лечения.

Учитывая, что препараты ИФН являются аналогами эндогенного цитокина и по структуре относятся к белкам, их фармакокинетика имеет ряд отличительных особенностей и во многом сходна с фармакокинетикой других белковых препаратов, например гормонов.

Биодоступность препаратов ИФН зависит от путей введения и приближается

Таблица 7.8. Некоторые фармакокинетические параметры ИФН (при в/м введении)

Препарат	Способ получения	Биодоступность, %	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч
Интерферон альфа	Природный	70—100	4—8	4—12
Интерферон альфа-2a	Рекомбинантный	>80	3,8	5,1
Интерферон альфа-2b	Рекомбинантный	>70	3—12	—
Интерферон бета	Природный	—	3—15	10
Интерферон бета 1	Рекомбинантный	40	3—15	10
Интерферон бета 2*	Рекомбинантный	50	1—8	—
Интерферон гамма	Рекомбинантный	—	—	—

*Данные фармакокинетики приведены для п/к введения.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 121

к 70—100%. Потери препарата происходят за счет пресистемного **метаболизма**, ведущую роль в котором играют тканевые протеазы. ИФН **не связываются** с белками сыворотки (исключение могут составлять циркулирующие рецепторы, попавшие в кровоток после слущивания с мембран клеток и выступающие в роли высокоспецифического белка-переносчика) и быстро проникают во внесосудистое пространство, где распределяются в экстрацеллюллярной жидкости. ИФН **не проходят** через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, **не депонируются** в тканях. В процессе распределения часть препаратов ИФН может разрушаться сывороточными протеазами. Малые дозы препаратов полностью **связываются** на рецепторах и разрушаются внутриклеточно в процессе нормального рециклирования последних. При избытке препаратов основное место их **элиминации** — почки, где ИФН расщепляются протеазами до аминокислот, которые впоследствии реутилизируются.

Место в терапии

В соответствии с фармакологическим действием ИФН могут использоваться для лечения 3 групп заболеваний: вирусных, онкологических и иммунопатологических. В первом случае терапию ИФН можно считать этиотропной, во втором — патогенетической, в третьем — патогенетической и частично заместительной.

ИФН являются основными противовирусными препаратами, обладающими универсально широким спектром активности в отношении вирусов различных типов. Наиболее часто для лечения вирусных заболеваний применяют α- и β-ИФН, причем при легких и среднетяжелых инфекциях они могут быть использованы в виде монотерапии. В дерматологии ИФН назначают при герпетических (тяжелые формы поражения губ и половых органов, опоясывающий лишай) и папилломавирусных инфекциях (остроконечные кандилломы, ювенильный папилломатоз гортани, бородавки и т.д.).

Противоопухолевая эффективность ИФН доказана при саркоме Капоши (≈30% случаев), злокачественной меланоме (20—25%), кожных Т-клеточных лимфомах (45—75%), базально-клеточной карциноме, раке кожи и т.д. Считается, что лучшие клинические результаты достигаются при ИФН-терапии вирус-индуцированных опухолей. Препараты ИФН наиболее эффективны после удаления первичной опухоли в качестве дополнения к цитостатической терапии. При комбинировании ИФН с цитостатиками наблюдается синергизм за счет прямого противоопухолевого эффекта и угнетения под действием ИФН-активности цитохрома Р450, что, в свою очередь, приводит к снижению метаболизма цитостатиков. В противоопухолевой терапии ИФН применяются длительно, часто в предельно переносимых дозах.

Помимо активации противоопухолевого и противовирусного иммунитета, ИФН могут быть использованы в качестве иммуностимуляторов при лечении первичных и вторичных иммунодефицитов, а также при ряде иммуноагрессивных состояний, развивающихся по Тх2-пути (атопический дерматит, аутоиммунные заболевания). В основном с этой целью используется ИФН-γ или комплексные ИФН-содержащие препараты.

Другие области применения:

- вирусные гепатиты, грипп и другие ОРВИ, корь;
- рак почки, поджелудочной железы, яичников, мочевого пузыря, молочной железы, пищевода, волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, мелкоклеточный рак легкого и т.д.;
- вторичные иммунодефициты различного генеза, аутоиммунные и аллергические заболевания без кожной симптоматики.

Побочные эффекты

Около 10% больных вынуждено прекращать лечение ИФН из-за развития побочных эффектов. Среди осложнений,

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 122

требующих отмены препарата, первое место занимают анафилактические реакции.

При системном введении препаратов в высоких дозах обычно наблюдается «гриппоподобная» симптоматика: озноб, лихорадка, головная боль, миалгия, тошнота, рвота, тахикардия и общее недомогание. Интенсивность этих проявлений зависит от дозы ИФН. «Гриппоподобная» симптоматика обычно становится менее выраженной при увеличении длительности лечения (после 2 нед) и может быть значительно снижена предварительным (за 30 мин до введения ИФН) приемом жаропонижающих средств.

ИНФ-α и ИФН-β являются умеренными миелосупрессорами, что при длительной терапии проявляется в уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также в снижении уровня гемоглобина и нарушении свертывания крови. Со стороны ЦНС побочные эффекты проявляются тяжелой депрессией, апатией, спутанностью сознания, в редких случаях возможны коматозные состояния и эпилептические припадки. Для коррекции данных нежелательных явлений можно назначать психотропные препараты. Осложнения со стороны ССС являются относительно редкими и проявляются как изменение АД (гипотензии, гипертензии) и ритма сердца (аритмии, тахикардия).

В связи с Тх1/Тх2-антагонизмом длительная терапия ИФН может приводить к угнетению гуморального иммунного ответа и, как следствие, к прогрессирующим бактериальным инфекциям. Учитывая идентичность препаратов ИФН эндогенным цитокинам, при длительной и интенсивной терапии может ингибироваться продукция собственного ИФН (по механизму обратной связи), следствием чего является развитие вторичного Тх1-иммунодефицита в промежутках между курсами ИФН-терапии.

Для ИФН-β характерно развитие воспалительной реакции (отек и эритема) в месте введения.

К природным препаратам ИФН резистентность, как правило, не развивается. При длительных курсах рекомбинантными ИФН причиной резистентности является появление в крови пациента блокирующих антител (до 30% случаев). Снижение эффективности ИФН-терапии как природными, так и рекомбинантными препаратами может быть следствием тяжелого иммунодефицита с истощением популяции клеток-мишеней (миелосупрессия, анергия).

Противопоказания и предостережения

Так же как и для других иммунотропных препаратов, назначение ИФН и курс ИФН-терапии необходимо проводить под контролем врача-иммунолога. Лабораторный контроль показателей иммунной системы также является желательным.

Наиболее частым противопоказанием при назначении ИФН является гиперчувствительность к самому ИФН или альбумину, который входит в состав большинства препаратов в качестве стабилизатора. Для выявления гиперчувствительности перед началом курсового применения ИФН рекомендуется провести пробное введение небольшого количества препарата. При системном введении ИФН, в связи с возрастающей нагрузкой за счет повышения температуры и «гриппоподобного» симптомокомплекса, к противопоказаниям можно отнести прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания, почечную и/или печеночную недостаточность, тяжелые психические нарушения (эпилепсия).

С особой осторожностью ИФН следует назначать при наличии у пациента выявленной иммуноагрессии, и в частности при атопиях различного генеза, ряде лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний (особенно развивающихся по Тх1-пути). В этих случаях ИФН может вызвать обострение заболевания. При беременности и лактации ИФН-терапия является нежелательной в связи с отсутствием достоверных данных и возможным неблагоприятным действием препаратов на плод вследствие значительных метаболических изменений в организме матери.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 123

Индукторы интерферонов

Указатель описаний ЛС

Тилорон

Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидрокси-броминдол карбоновой кислоты этиловый спирт[1]

Оксодигидроакридинилацетат натрия[2]

Полиадениловая кислота/уридиловая кислота[3]

Натрия рибонуклеат[4]

Метилглукамина акридонацетат[5]

Индукторы интерферонов представляют собой группу различных по химическому строению веществ естественного (ридостин, полудан) и синтетического (тилорон, арбидол, неовир, циклоферон) происхождения. Синтетические препараты являются низкомолекулярными, тогда как ридостин и полудан относятся к рибонуклеополимерам. Большинство препаратов представляют собой отечественные разработки и зарегистрированы только на территории России.

Механизм действия и фармакологические эффекты

В организме ИФН секретируются в основном иммунокомпетентными клетками в ответ на различные стимулы, среди которых важнейшими являются вирусы. Помимо вирусов, синтез ИФН может индуцироваться бактериями, митогенами, оксидантами, антигенами, полинуклеотидами, декстрансульфатом, растительными полифенолами и т.д.

Лекарственные препараты, объединенные в группу индукторов интерферонов, характеризуются способностью взаимодействовать в организме с клетками — продуцентами ИФН, что приводит к стимуляции синтеза цитокина в физиологических количествах. Большинство известных к настоящему времени индукторов достаточно неселективны, т.е. они взаимодействуют с несколькими видами клеток-продуцентов и вызывают одновременную продукцию 2 или всех 3 типов ИФН.

Главные фармакологические эффекты индукторов совпадают с активностью природного ИФН. Однако преобладающим является противовирусное и иммуностимулирующее действие. Иммуностимулирующие дозы индукторов в несколько раз ниже по сравнению с противовирусными. Противоопухолевый эффект индукторов выражен слабо, что, очевидно, связано с недостаточно высокими количествами ИФН, которые могут быть выработаны в организме в физиологических условиях.

Преимуществами индукторов по сравнению с препаратами самого ИФН являются эндогенный характер вырабатываемого в ответ на них цитокина (уменьшение побочных эффектов), продолжительность действия (длительная циркуляция с подпиткой за счет синтеза *de novo*), поддержание естественного баланса синтеза/катаболизма ИФН (защита от передозировки) и

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Арбидол.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Неовир.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Полудан.
[4] ЛС, зарегистрированное в РФ: Ридостин.
[5] ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 124

относительно низкая стоимость лечения. По сравнению с природными препаратами ИФН к преимуществам индукторов можно добавить и отсутствие опасности инфицирования пациента.

По сравнению с препаратами ИФН применение индукторов имеет 3 ограничения. Во-первых, они малоэффективны при истощении в организме популяции клеток-продуцентов (количественный иммунодефицит) или при наличии генетических дефектов в системе интерфероногенеза (первичные иммунодефициты). Во-вторых, с помощью индукторов невозможно создать высокие и сверхвысокие концентрации ИФН, которые необходимы, например, для лечения опухолей. И в-третьих, использование индукторов обладает некоторой инерционностью ответа и не позволяет контролировать дозы ИФН, которые вырабатываются в результате их действия.

Фармакокинетика

Наиболее часто препараты индукторов вводятся парентерально (в/в, в/м или п/к). Для тилорона и арбидола существуют таблетированные формы. Сведения о фармакокинетике индукторов ИФН являются отрывочными **(табл. 7.9)**.

Синтетические препараты индукторов ИФН (тилорон, арбидол, неовир) хорошо **абсорбируются** из места введения и быстро **распределяются** в тканях. **Выводятся** эти препараты в основном почками (исключая арбидол) в неизмененном виде. Для индукторов естественного происхождения (ридостин, полудан) фармакокинетические исследования не проводились, однако, учитывая их строение, можно предположить, что эти препараты расщепляются эндогенными РНК- и ДНК-азами в тканях или почках.

Индукторы ИФН назначаются, как правило, курсами в течение нескольких недель. Именно при таких схемах лечения достигаются максимальные титры ИФН в сыворотке и тканях. Длительность курсов может быть 2— 5 нед, а интервалы между введением индукторов достигают 24— 72 ч, что свидетельствует о длительности действия препаратов.

Место в терапии

Основными показаниями при назначении индукторов ИФН являются вирусные инфекции. В дерматологии индукторы ИФН показаны при различных формах герпеса (простой, генитальный, опоясывающий) и других вирусных заболеваниях кожи и слизистых. Вторым показанием, при котором доказана эффективность индукторов ИФН, являются хламидийные инфекции.

Иммуностимулирующая активность индукторов ИФН позволяет использовать их при вторичных иммунодефицитах и ревматических заболеваниях в качестве компонента комплексной терапии.

При онкологических заболеваниях индукторы используют в комбинированной терапии с цитостатиками и природными или рекомбинантными препаратами ИФН. Индукторы хорошо сочетаются с антибиотиками, другими противовирусными средствами и препаратами самого ИФН.

Таблица 7.9. Некоторые фармакокинетические параметры индукторов ИФН

Препарат	Тип индуцируемого ИФН	T_{max}	$T_{1/2}$, ч	Экскреция почками в неизмененном виде, %
Тилорон	α, β, γ	—	—	≈ 99
Арбидол	—	20 мин	16—21	≈ 40*
Неовир	α, β	—	1	≈ 100
Полудан	α (слабо β, γ)	—	—	—
Ридостин	α, β	—	—	—
Циклоферон	α, γ	—	—	—

*38,9% препарата выводится в неизмененном виде с калом.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 125

Другие области применения: профилактика и лечение ОРВИ, лечение вирусных гепатитов и энцефалитов, ВИЧ-инфекция (циклоферон).

Побочные эффекты

В связи с тем что основное фармакологическое действие индукторов заключается в стимуляции синтеза эндогенного ИФН, побочные реакции при терапии этими препаратами во многом совпадают с реакциями, описанными в предыдущем разделе. На первом месте среди нежелательных эффектов находится «гриппоподобная» симптоматика. Изменения в формуле крови встречаются редко. При введении индукторов ИФН естественного происхождения возможны аллергические реакции.

Противопоказания и предостережения

Основное противопоказание при терапии индукторами ИФН — гиперчувствительность или индивидуальная непереносимость препарата. Среди других противопоказаний можно выделить тяжелую патологию печени, почек, ССС. При беременности и лактации большинство препаратов данной группы также противопоказаны.

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 126

Другие цитокиновые иммуностимуляторы

Указатель описаний ЛС

Интерлейкин-1b
Интерлейкин-2

Помимо ИФН в клинической практике нашли свое применение еще несколько цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2 и колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, гранулоцитарно-макрофагальный). Из них в дерматологии используются в основном интерлейкины. Оба препарата являются рекомбинантными (генно-инженерными) аналогами природных цитокинов.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Фармакологические эффекты ИЛ-1 и ИЛ-2 базируются на их биологической активности, которая была рассмотрена в подразделе «Физиология иммунного ответа в коже». ИЛ-1 обладает плейотропным действием за счет того, что рецепторы для него экспрессируются на многих клетках организма, включая макрофаги и лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, астроциты, гепатоциты и т.д. Основные эффекты ИЛ-1 — провоспалительный и иммуностимулирующий, т.е., воздействуя, с одной стороны, на АПК и многие другие клетки, а с другой — на Тх, он способен запускать воспалительную реакцию и активировать иммунный ответ (при наличии Аг). Кроме этих 2 эффектов, для ИЛ-1 также характерно гемостимулирующее (усиление лейкопоэза) и ранозаживляющее (стимуляция пролиферации фибробластов и метаболизма соединительной ткани) действие.

В связи с тем что ИЛ-2 является высокоспецифичным цитокином, оказывающим влияние только на активированные лимфоциты, спектр его эффектов значительно более узок. В основном, под действием ИЛ-2 происходит индукция пролиферации и дифференцировки Тэ, и в частности цитотоксических клеток (ЛАК или лимфокин-активированные клетки). С точки зрения иммунной системы действие ИЛ-2 проявляется как усиление и/или активизация противоопухолевого, противовирусного, противопаразитарного и частично противобактериального (в отношении внутриклеточных патогенов) иммунитета.

Фармакокинетика

Оба препарата обладают очень коротким периодом полуэлиминации и используются в виде дробных в/в или п/к инъекций с короткими интервалами. Хорошая эф-

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 127

фективность отмечается при медленной в/в инфузии. В настоящее время заканчиваются клинические испытания наружной (мазевой) лекарственной формы ИЛ-1.

При в/в болюсном введении ИЛ-2 кривая распада носит биэкспоненциальный характер: $T_{1/2}$ в первой фазе — 13 мин, во второй — 85 мин. Данные о фармакокинетике ИЛ-1 в литературе не представлены.

Метаболизм препаратов интерлейкинов остается до конца не исследованным. Однако, учитывая их белковую природу и сходство с эндогенными цитокинами, можно предположить, что распад этих факторов подчиняется общим закономерностям, ранее описанным для ИФН. Кроме того, ИЛ-2 может выводиться почками.

Место в терапии

В настоящее время препараты ИЛ-1 для местного и системного введения находят широкое применение при лечении больных с лейкопениями, вторичными иммунодефицитными состояниями, инфекционными заболеваниями, гнойно-воспалительными процессами. Системное введение ИЛ-1 оправдывает себя в тех случаях, когда нужно обеспечить включение в единую защитную реакцию разных систем поддержания гомеостаза либо активировать клетки-мишени, расположенные в разных частях организма. В дерматологии, вероятно, целесообразнее местное применение ИЛ-1. Показаниями к местному назначению ИЛ-1 являются ожоги различного происхождения, трофические язвы, пролежни, хирургические вялотекущие инфицированные раны, рожистое воспаление, герпетические поражения кожи и слизистых оболочек.

Основная область применения ИЛ-2 — онкологические заболевания, где он назначается в качестве препарата резерва при неэффективности традиционного лечения. Следует учитывать, что клиническая эффективность ИЛ-2 сильно варьирует и зависит от характера опухоли. Для усиления противоопухолевого эффекта ИЛ-2 часто используют в комбинации с ИФН-α. Вторая группа показаний к назначению ИЛ-2 — СПИД и ВИЧ-индуцированная саркома Капоши.

Побочные эффекты

Структурное совпадение с эндогенными цитокинами позволяет отнести препараты ИЛ-1 и ИЛ-2 к относительно безопасным ЛС. Они хорошо переносятся, большая часть побочных эффектов обратима и связана с индукцией воспалительного и иммунного ответов. Так, системное введение обоих препаратов сопровождается повышением температуры и «гриппоподобной» симптоматикой, которые могут быть купированы жаропонижающими средствами. В связи с тем что интерлейкины имеют белковую структуру, одними из возможных побочных эффектов являются аллергические реакции.

Противопоказания и предостережения

Главное противопоказание — индивидуальная непереносимость препаратов. При лейкозах и лимфомах ИЛ-1 и ИЛ-2 должны использоваться с особой осторожностью, т.к., являясь факторами роста для лимфоцитов, они могут вызвать быстрое прогрессирование этих опухолей.

Литература

1. *Королькова Т.Н., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы у больных с кожными и венерическими заболеваниями. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000; 119—158.*
2. *Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженов В.Г. Иммуностимуляторы. Клиническая иммунология для врачей. М.: Фармарус Принт, 1997; 63—86.*
3. *Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических*

Glava 7.qxd 04.02.05 15:02 Page 128

заболеваний. М.: Литтерра, 2003; 34—54, 312—313, 395—399, 474—476.

4. *Справочник по иммунотерапии для практического врача. СПб.: Диалог, 2002; 1—478.*
5. *Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры. СПб., 2002; 1—252.*
6. *Burg G., Dummer R.G. Strategies for immunointerventions in dermatology. Berlin, New York: Springer-Verlag, 1997; 1—418.*
7. *Waldmann T.A. Immunotherapy: past, present and future. Nat. Med. 2003; 9 (3): 269—277.*

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 129

Глава 8. Противовирусные химиотерапевтические средства

Указатель описаний ЛС

Аналоги нуклеозидов
Ацикловир
Валацикловир
Валганцикловир
Видарабин**
Ганцикловир
Идоксуридин
Пенцикловир
Фамцикловир
Фамвир 768
Цидофовир*
Цитарабин

Аналоги пирофосфата
Фоскарнет натрий

Вирулицидные ЛС
Тетраоксотетрагидронафталин[1]
Тетрабромтетрагидроксидифенил[2]
Бисульфитное соединение 2-флуоренонилглиоксаля[3]

ЛС растительного происхождения
Алпизарин
Госсипол
Флакозид
Хелепин

ЛС разных групп
а -Пропил-1-адамантилэтиламина гидрохлорид[4]
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый спирт[5]
Бромнафтохинон[6]
1-Норборнилэтиламина гидрохлорид[7]
Тиосемикарбазон N-метилизатина[8]
Трийодрезорцин[9]

[1] ЛС, зарегистрированные в РФ: Оксолин, Тетраксолин.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Теброфен.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Флореналь.
[4] ЛС, зарегистрированное в РФ: Адапромин.
[5] ЛС, зарегистрированное в РФ: Арбидол.
[6] ЛС, зарегистрированные в РФ: Бонавир, Бонафтон.
[7] ЛС, зарегистрированное в РФ: Дейтифорин.
[8] ЛС, зарегистрированное в РФ: Метисазон.
[9] ЛС, зарегистрированные в РФ: Риодоксол, Трийодрезорцин.

В настоящее время известно более 600 возбудителей вирусных инфекций человека. Классификация вирусов, вызывающих заболевания кожи и слизистых оболочек у человека, приведена в **таблице 8.1**. Противовирусная терапия в целом остается еще недостаточно успешной. Это связано с тем, что вирусы размножаются внутри клеток и участвуют в их метаболизме. Это затрудняет создание ЛС, которые обладали бы противовирусным эффектом, но не оказывали бы повреждающего действия на клетки. Другая трудность заключается в том, что симптомы болезни появляются после того, как закончилась фаза максимального размножения вирусов. Поэтому борьба с вирусной инфекцией наиболее эффективна на стадии ее профилактики или лечении инфицированных пациентов в инкубационный период болезни. Кроме первичных инфекций, вирусные заболевания часто связаны с реактивацией латентных вирусных частиц при ослаблении иммунитета. В любом случае, у больных с иммунодефицитом вирусные инфекции протекают особенно тяжело.

In vitro многие соединения обладают противовирусной активностью. Однако клиническое применение нашло относительно небольшое число лекарств: средства для лечения гриппа А, герпетической и цитомегаловирусной инфекций, ВИЧ-инфекции и гепатита В. Всего для этиотропного лечения вызываемых вирусами заболеваний на сегодняшний день имеется около 60 противовирусных препаратов **(табл. 8.2)**, которые существенно различаются по эффективности. Так, например, интраназальное применение для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ таких препаратов, как тетраоксотетрагидронафталин, теброфен, флореналь, человеческий лейкоцитарный интерферон, не имеет достаточно оснований с точки зрения доказательной медицины. Антиретровирусные препараты не излечивают от СПИДа и не предупреждают заражение ВИЧ, однако препятствуют размножению вирусов, замедляют развитие ВИЧ-инфекции и защищают иммунную систему от повреждения. В качестве средств лечения ряда опухолей кожи, а также вирусных гепатитов перспективны интерфероны. Интерфероны представляют собой биологически активные белки, которые синтезируются клетками в процессе защитной реакции в ответ на воздействие вирусов. В качестве противовирусных препаратов широкого спектра действия наиболее широко используются рекомби-

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 130

Таблица 8.1. Классификация вирусов, вызывающих заболевания кожи и слизистых оболочек у человека

Подтип	Семейство	Род или подсемейство	Вид, патогенный для человека	Вызываемое заболевание
РНК-содержащие вирусы	Ретровирусы	Онкорнавирусы		Злокачественные опухоли
ДНК-содержащие вирусы	Герпесвирусы	α-герпесвирусы	Вирус простого герпеса	Простой герпес
			Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса	Опоясывающий герпес Ветряная оспа
	Паповавирусы	Вирусы папилломы	Вирусы папилломы человека	Папилломы кожи и слизистых оболочек, плоские бородавки, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск

Таблица 8.2. Классификация противовирусных ЛС

Группы	Подгруппы	ЛС
Противогерпетические	Аналоги нуклеозидов — дезоксигуанозина (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Ацикловир Валацикловир Ганцикловир Пенцикловир Фамцикловир
	Аналоги нуклеозидов — дезоксиаденозина или дезоксицитидина (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Видарабин[1] (аденозина арабинозид) Цитарабин[1]
	Аналоги нуклеозидов — дезокситимидина (ингибиторы ДНК-полимеразы и репликации вирусов)	Идоксуридин
	Органические аналоги неорганического пирофосфата (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Фоскарнет (фосфоноформат)
	Блокаторы M_2-каналов (препятствующие проникновению вирусов в клетку, высвобождению ДНК и репликации)	Тромантадин
	Средства растительного происхождения (специфические ингибиторы вирусной ДНК)	Алпизарин Глицирризиновая кислота Госсипол Мегосин Флакозид Хелепин
	Препараты разных групп	Бромнафтохинон Метисазон Трийодрезорцин

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 131

Таблица 8.2 (продолжение)

Группы	Подгруппы	ЛС
Противоцитомегало-вирусные	Аналоги нуклеозидов — дезоксигуанозина (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Ганцикловир Валганцикловир
	Аналоги нуклеозидов — дезоксицитидина (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Цидофовир
	Органические аналоги неорганического пирофосфата (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Фоскарнет натрий
Противогриппозные	Блокаторы M_2-каналов (препятствующие проникновению вирусов в клетку, высвобождению РНК и репликации)	Амантадин[2] Глудантан[2] Римантадин
	Ингибиторы вирусной нейроаминидазы	Занамивир Озельтамивир
	Вирулицидные средства (действующие на вирусы вне клетки)	Тетраоксотетрагидро-нафталин
	Препараты разных групп	Адапромин Арбидол Дейтифорин
Широкого спектра действия	Аналоги нуклеотидов — дезоксигуанозин-трифосфата (ингибиторы ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вирусов)	Рибавирин Трифлюридин
	Вирулицидные средства (действующие на вирусы вне клетки)	Теброфен Флореналь
	Интерфероны	
	— лейкоцитарные (В-лимфоцитарные, Т-лимфоцитарные)	Интерферон-альфа Интерферон-гамма
	— лимфобластные	Интерферон-альфа-n1
	— фибробластные	Интерферон-бета
	— рекомбинантные	Рекомбинантный интерферон-альфа2a Рекомбинантный интерферон-альфа2b Рекомбинантный интерферон-альфа2c Рекомбинантный интерферон-бета1a Рекомбинантный интерферон-бета1b
	— пегилированные	Пегинтерферон-альфа2a Пегинтерферон-альфа2b
	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	
Антиретровирусные	— аналоги тимидина	Зидовудин Ставудин Фосфазид
	— аналоги аденозина	Диданозин
	— аналоги цитидина	Зальцитабин Ламивудин
	— аналоги гуанозина	Абакавир

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 132

Таблица 8.2 (окончание)

Группы	Подгруппы	ЛС
	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Делавирдин Ифавиренц Невирапин
	Ингибиторы протеазы ВИЧ	Ампренавир Индинавир Нелфинавир Ритонавир Саквинавир

[1] Противоопухолевые (антилейкозные) средства из группы антиметаболитов пиримидинового обмена.
[2] Противопаркинсонические средства.

нантные интерфероны-альфа2. В последние годы разработаны пегилированные интерфероны, получаемые путем присоединения к молекуле интерферона полиэтиленгликоля. Они обладают более длительным периодом полуэлиминации и лучшей клинической эффективностью. Интерфероны и индукторы их синтеза описаны в отдельных главах. Существенное значение в лечении и профилактике вирусных инфекций имеют также стимуляторы специфического и неспецифического иммунитета.

Наиболее распространенными вирусными заболеваниями кожи являются герпес-вирусные инфекции (простой, генитальный и опоясывающий герпес), вызванные паповавирусами папилломы, обыкновенные и плоские бородавки, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск, а также злокачественные опухоли кожи, вызванные онкорнавирусами.

Герпетические инфекции являются пожизненной оппортунистической инфекцией 90% населения мира и представляют собой серьезную клиническую проблему для людей с ситуационными, ятрогенными и генетически детерминированными специфическими дефицитами, а также больных СПИДом. Число госпитализированных больных с герпес-вирусными инфекциями превышает 2,5 млн в год. По данным ВОЗ, среди причин смертности от вирусных инфекций, заболевания, вызванные вирусом простого герпеса, занимают 2-е место (15,8%) после гриппа (35,8%). Только в США ежегодно регистрируется 98 млн случаев лабиального герпеса, 8,5—9 млн — рецидивирующего генитального герпеса, более 5 тыс. — герпетического энцефалита и около 50 тыс. — офтальмогерпеса. Учитывая, что у 30—50% больных герпесом в течение первых 2—3 лет развиваются рецидивы заболевания, общее число таких больных постоянно увеличивается. В России и СНГ различными формами герпетической инфекции ежегодно заражаются около 20 млн человек, число больных офтальмогерпесом составляет 40—50 тыс. в год, количество госпитализированных в стационары превышает 2,5 млн в год. При невынашивании беременности и вторичном бесплодии роль вируса герпеса достигает 25—30%. Риск трансплацентарной передачи инфекции от матери к плоду составляет 3—33%. При перинатальном герпесе и герпесе у новорожденных развивается генерализованная герпетическая инфекция, при которой летальность достигает 70%. Генитальный герпес создает также значительные сексуальные и психологические проблемы. Отмечена связь генитального герпеса с раком шейки матки. Тем не менее только 5—27% пациентов с генитальным герпесом получают противовирусную терапию. Заболеваемость опоясывающим герпесом составляет 2—5 случаев на 1000 населения со значительным увеличением у лиц пожилого возраста.

Большинство людей заражаются вирусом простого герпеса в раннем детстве. Как правило, это не сопровождается клиническими симптомами, только в сыво-

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 133

ротке обнаруживаются антитела. Сероэпидемиологические исследования показали, что к 13—14-летнему возрасту уже 70—83% детей инфицированы вирусом простого герпеса, а в возрасте 50 лет и старше 90% населения имеют антитела к вирусам простого герпеса обоих типов. В возрасте 15 лет антитела против вируса простого герпеса I типа имеются у 75% людей, в то время как антитела против вируса простого герпеса II типа — только у 11%. У взрослых эти значения возрастают до 99 и 73% соответственно, подтверждая, что практически все люди инфицированы вирусами простого герпеса. У здоровых людей вирусы герпеса многие годы или пожизненно бессимптомно персистируют в клетках ганглиев центральной или периферической нервной системы. Причиной развития опоясывающего герпеса в большинстве случаев является активизация вируса варицелла зостер, латентно существующего в организме человека, переболевшего ветряной оспой.

Лечение герпетической инфекции, особенно рецидивирующей, представляет значительные трудности. Это объясняется резистентностью к существующим методам лечения длительной персистенции герпес-вирусов в организме человека, а также специфическим иммунодефицитом, сформированным у больных герпетической инфекцией. Первый противогерпетический препарат идоксуридин, получивший широкое распространение, был создан в 1962 г. Создание же в 1974 г. высокоэффективного и малотоксичного противовирусного препарата ацикловира было оценено в 1986 г. Нобелевской премией по медицине. В последние годы в клиническую практику было введено 2 новых аналога нуклеозидов — валацикловир и фамцикловир, в которых преодолен основной недостаток ацикловира — низкая биодоступность при приеме внутрь.

Основными задачами противогерпетической терапии являются: 1) уменьшение клинических проявлений инфекции; 2) предупреждение рецидивов; 3) предупреждение передачи инфекции другим людям, в т.ч. половому партнеру и новорожденному. Выделяют 3 основных подхода в лечении герпеса: применение противовирусной химиотерапии, иммунотерапии или комбинации этих методов. Большинство зарубежных специалистов отдают предпочтение противовирусной химиотерапии, так как применение иммуномодулирующих препаратов, по их мнению, недостаточно обосновано и малоэффективно в связи с несформированной окончательно концепцией иммунодефицита, возникающего при герпетической инфекции. Российские специалисты считают правомочным применение иммуномодулирующих средств, но только после изучения количества и функционального состояния клеток-мишеней иммунной системы, так как ограничение иммунного ответа, вызванное специфическим иммунодефицитом, не может быть преодолено слабым неспецифическим стимулом. Таким образом, химиотерапевтические средства остаются препаратами первого ряда в лечении герпеса. При этом ряд авторов считают наиболее целесообразным сочетание препаратов системного и местного действия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Химиотерапевтические противовирусные средства могут воздействовать на вирусы вне клеток, в момент проникновения их в клетку, а также внутри клеток. Основное место в лечении герпетической инфекции занимают аналоги нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, ганцикловир, пенцикловир, фамцикловир. Как известно, пуриновые (аденин, гуанин) и пиримидиновые (цитозин, тимин, урацил) основания входят в состав молекул ДНК (аденин, гуанин, цитозин, тимин) или РНК (цитозин, урацил, аденин, гуанин). При присоединении к азотистым основаниям рибозы или дезоксирибозы образуется нуклеозид (аденозин, гуанозин, цитидин, уридин, а также дезоксиаденозин, дезоксигуанозин, дезоксицитидин, дезокситимидин). Когда к нуклеозиду присоединяется остаток фосфорной кислоты, возни-

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 134

кает нуклеотид (адениловая, гуаниловая, цитидиловая, тимидиловая, уридиловая кислоты или дезоксикислоты). Связываясь между собой, нуклеотиды образуют полимеры — ДНК или РНК.

Валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения (пролекарства), которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир соответственно. Ацикловир, ганцикловир и пенцикловир — синтетические аналоги пуриновых нуклеозидов гуанозина и дезоксигуанозина с активностью против герпетических вирусов, включая *Herpes simplex* (тип I и II), *Varicella zoster*, *Epstein Barr virus*, *Cytomegalovirus*. Они блокируют синтез ДНК у размножающихся в клетке вирусов, не действуя на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. Более 90% изолятов вируса *Herpes simplex* I типа чувствительны к концентрации ацикловира 0,9 мкг/мл, а II типа — к 2,2 мкг/мл. Половина всех изолятов вирусов *Herpes simplex* I и II типов чувствительны к концентрациям ацикловира 0,2 и 0,7 мкг/мл соответственно. Вирус опоясывающего герпеса более чем в 20 раз, цитомегаловирус — в 470 раз, а вирус Эпштейна—Барра в тысячи раз менее чувствительны к ацикловиру, чем вирус простого герпеса I типа. В отношении цитомегаловируса наиболее эффективен ганцикловир. Пенцикловир и фамцикловир частично действуют и на вирус гепатита В. Противовирусное действие оказывают активные метаболиты аналогов нуклеозидов — трифосфаты ацикловира, ганцикловира и пенцикловира. Тимидинкиназа (дезоксигуанозинкиназа) в инфицированных вирусом клетках последовательно преобразует ацикловир, ганцикловир и пенцикловир в монофосфат, дифосфат и трифосфат ацикловира, ганцикловира и пенцикловира. Ацикловир и особенно пенцикловир имеют высокое сродство к тимидинкиназе вирусов и поэтому отличаются избирательностью противогерпетического действия и невмешательством в биохимические процессы организма человека. Ганцикловир значительно токсичнее. Тимидинкиназа вирусов герпеса в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром и пенцикловиром, поэтому фосфорилированные ацикловир и пенцикловир накапливаются практически только в инфицированных клетках (в остальных клетках их содержание не более 1%). Этим объясняется отсутствие у этих препаратов цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств, влияния на репродуктивную функцию. Ацикловира, ганцикловира и пенцикловира трифосфаты интерферируют в вирусную ДНК-полимеразу. ДНК-полимераза вирусов ошибочно включает трифосфаты противовирусных препаратов вместо естественного дезоксигуанозина трифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК, вызывая обрыв цепи. Таким образом, процесс синтеза вирусных ДНК нарушается, формируется дефектная ДНК, что угнетает репликацию новых вирусов. Важно отметить, что применение аналогов нуклеозидов обрывает процесс репликации вирусов на любой стадии, и новые генерации вирусов не образуются. Будучи включенными в какой-либо участок новой ДНК, ацикловир, ганцикловир или пенцикловир никогда не заменяются естественным дезоксигуанозином. Для подавления синтеза ДНК незараженной клетки необходима концентрация ацикловира, в 300 раз превышающая концентрацию, необходимую для подавления вируса простого герпеса. Пенцикловир обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем ацикловир.

Идоксуридин является аналогам нуклеозида дезокситимидина, ингибирует ДНК-полимеразу и синтез ДНК вирусов простого герпеса.

Фоскарнет образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой вирусов герпеса и цитомегаловирусов.

Тромантадин является производным противогриппозного препарата амантадина. Он активен в отношении вирусов простого и опоясывающего герпеса. Тромантадин препятствует проникновению вирусов в клетку, высвобождению вирусной ДНК и тормозит репликацию вирусов.

Видарабин является аналогом нуклеозидов аденозина и дезоксиаденозина, а цита-

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 135

рабин — аналогом цитидина и дезоксицитидина. Они включаются в синтез и вызывают блокаду вирусной ДНК-полимеразы, что приводит к нарушению синтеза ДНК вирусов. Видарабин активен в отношении вирусов простого (I и II типов) и опоясывающего герпеса — ветряной оспы, вируса оспенной вакцины, а также вируса гепатита В. Цитарабин действует на вирусы герпеса, цитомегаловирус и аденовирусы. Однако эти препараты оказывают выраженное антиметаболическое действие на пиримидиновый обмен клеток макроорганизма, с чем связаны их основные побочные эффекты.

Бромнафтохинон обладает активностью в отношении вируса простого герпеса и некоторых аденовирусов. Метисазон действует на герпесвирусы и поксвирусы. Трийодрезорцин активен против вирусов простого и опоясывающего герпеса, возбудителей контагиозного моллюска, простых, плоских, подошвенных бородавок, а также против некоторых грибков — возбудителей микроспории, трихофитии и кандидоза.

Вирулицидные средства (тетраоксотетрагидронафталин, теброфен, флореналь) способны уничтожать вирионы (внеклеточные формы вирусов) только до того, как они проникают в клетки. Тетраоксотетрагидронафталин действует на аденовирусы, паповавирусы, вирусы герпеса и гриппа, теброфен — на вирусы герпеса, аденовирусы и паповавирусы, а флореналь — на вирусы герпеса и аденовирусы.

Препараты растительного происхождения (алпизарин, госсипол, мегосин, флакозид, хелепин) активны в отношении вирусов простого и опоясывающего герпеса. Глицирризиновая кислота, получаемая из корня солодки, может инактивировать вирусные частицы, находящиеся вне клетки, блокировать их внедрение в клетку, нарушать репродукцию вирусов. Механизм ее действия заключается в ингибировании фосфокиназы Р, что приводит к угнетению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. При местном применении она подавляет вирусы простого (I и II типов) и опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирусы папилломы человека. Кроме того, глицирризиновая кислота стимулирует образование интерферона, обладает противовоспалительным, регенерирующим и иммуномодулирующим действием.

Резистентность вирусов к аналогам нуклеозидов

Резистентность к противогерпетическим препаратам встречается редко, особенно у людей с нормальным иммунитетом (в 3—5% случаев). Штаммы вирусов, устойчивые к ацикловиру, при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6—8% пациентов. У больных, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 10—17%. Ацикловирорезистентные штаммы герпетических вирусов устойчивы также к валацикловиру, пенцикловиру и фамцикловиру. В этом случае препаратом выбора является фоскарнет.

В настоящее время описаны 3 основных механизма вирусной резистентности к ацикловиру и его аналогам. Наиболее известный среди них обусловлен отсутствием индукции вирусом специфической тимидинкиназы. Второй механизм — тимидинкиназа продуцируется, однако этот фермент генетически изменен и не может фосфорилировать ацикловир. Третий механизм связан с мутацией в гене ДНК-полимеразы, в результате чего снижается чувствительность к тормозящему действию ацикловир-трифосфата.

Хотя и ацикловир и пенцикловир неактивны против вирусов простого и опоясывающего герпеса, у которых отсутствует тимидинкиназа, такие штаммы, как правило, менее патогенны, чем штаммы, которые приобрели устойчивость к ацикловиру вследствие мутации генов ДНК-полимеразы или тимидинкиназы. Изучение чувствительности вирусов герпеса с различными изменениями ДНК-полимеразы показало, что большинство штаммов, резистентных к ацикловиру, также резистентны к пенцикловиру. Некоторые из них тем не менее могут быть чувствительны к пенцикловиру. При исследовании ацикловир-резистентных штаммов вирусов простого

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 136

герпеса пенцикловир был активен в отношении 3 из 9 штаммов вируса I типа и в отношении 1 из 2 штаммов вируса II типа. При исследовании 8 ацикловиррезистентных штаммов вирусов опоясывающего герпеса, полученных от больных СПИД, 1 из них сохранил высокую чувствительность к пенцикловиру. При исследовании 6 ацикловир-резистентных штаммов, 1 штамм с измененной ДНК-полимеразой был чувствителен к пенцикловиру.

Были проведены исследования для выяснения связи длительного приема ацикловира с появлением устойчивых штаммов вирусов. Однако ими не было обнаружено вирусов-мутантов у больных с обострениями и без таковых на фоне превентивной терапии. Подобные же данные были получены и другими исследователями, анализировавшими результаты лечения ацикловиром на протяжении 1 года приема препарата. Однако изоляты вирусов простого герпеса II типа, полученные от пациенток с продолжающимися рецидивами генитального герпеса на фоне длительной превентивной терапии (более 4 мес), обладают резистентностью к ацикловиру. Местное применение ацикловира может способствовать образованию резистентных штаммов.

Следует иметь в виду, что ни ацикловир, ни другие противовирусные средства — валацикловир, фамцикловир — не предотвращают ни перехода вируса в латентное состояние, ни возникновения рецидивов после отмены терапии, ни передачи инфекции и не приводят к полному излечению, т.е. даже самое эффективное применение какого-либо химиотерапевтического препарата ни в коей мере не предотвращает возможного рецидива герпетической инфекции или тем более новой герпесвирусной инфекции, вызванной другим штаммом вируса. Это диктует необходимость сочетания противовирусной химиотерапии с применением иммунопрепаратов.

Фармакокинетика

При наружном применении ацикловир и пенцикловир оказывают местное действие и практически не всасываются в системный кровоток. При приеме внутрь пища не влияет на всасывание аналогов нуклеозидов. Ацикловир только частично абсорбируется в кишечнике: его биодоступность при приеме внутрь составляет 15—30% (в среднем 20%). У валацикловира (валинового эфира ацикловира) биодоступность выше — 50—70% (в среднем 54%). В стенке кишки и в печени на 99% он превращается в ацикловир. Еще выше биодоступность у фамцикловира — 70—80% (в среднем 77%). При биотрансформации первого прохождения он переходит в пенцикловир. Пенцикловир применяется только наружно, так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность — 5%. Биодоступность ганцикловира столь же низкая (при приеме натощак — 3—5%, после еды — 6—9%). После приема внутрь 200 мг ацикловира максимальная концентрация составляет 0,7 мкг/мл, 1 г валацикловира — 15—20 мкг/мл, 3 г ганцикловира — 1 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации у фамцикловира — 0,75 ч, у ганцикловира — 1,8 ч, у валацикловира — 1,5 ч, у ацикловира — 1,5—2,5 ч. Парентерально (в/в) вводится ацикловир, а также ганцикловир. После в/в инфузии ацикловира в дозе 2,5, 5 и 10 мг/кг в течение 1 ч максимальная концентрация составляет 5,1, 9,8 и 20,7 мкг/мл соответственно. После в/в капельного введения ганцикловира максимальная концентрация 8 мкг/мл достигается через 1 ч (к концу введения). У детей до 3 мес после в/в капельного введения ацикловира в дозе 10 мг/кг в течение 1 ч максимальная концентрация составляет 13,8 мкг/мл.

С белками плазмы ацикловир связывается на 9—33%, валацикловир — на 10—15%, ганцикловир — на 1—2%, фамцикловир — на 20%. При приеме внутрь ацикловира в дозе 200 и 400 мг каждые 6 ч стационарная концентрация составляет 0,5 и 1,2 мкг/мл соответственно. При приеме внутрь 3 г ганцикловира стационарная концентрация равна 0,2 мкг/мл. При в/в инфузии ацикловира в дозе 2,5, 5 и 10 мг/кг в течение 1 ч каждые 8 ч стационарная концентрация составляет 0,5, 0,7 и

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 137

2,3 мкг/мл. У детей до 3 мес при в/в инфузии ацикловира в дозе 10 мг/кг в течение 1 ч каждые 8 ч стационарная концентрация составляет 2,3 мкг/мл. Препарат широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, кожу и жидкость герпетических пузырьков. Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет 50% от концентрации в крови. Проникает также через плаценту и в материнское молоко (60—410% от уровня в плазме крови). Пенцикловир создает более высокую внутриклеточную концентрацию. Соотношение между его концентрацией в клетках, пораженных вирусами, и концентрации в здоровых клетках составляет 16,95:1.

Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) пенцикловира составляет 2—3 ч, ганцикловира — 2—2,9 ч (после в/в введения) и 3,1—5,5 ч (после приема внутрь), валацикловира — 3—3,5 ч, фамцикловира — 2,2 ч, ацикловира — 3,3 ч (после приема внутрь) и 2,5—2,9 ч (после в/в введения). У детей до 3 мес $T_{1/2}$ ацикловира и пенцикловира равен 3,8 ч и 4 ч соответственно. Период полувыведения из клеток ацикловира составляет 1 ч, пенцикловира — 7—20 ч, ганцикловира — 12 ч. Ганцикловир практически не метаболизируется и выводится с мочой. Ацикловир частично подвергается биотрансформации в печени. Большая часть дозы (50—90%) выделяется в неизмененном виде почками. То, что почечный клиренс ацикловира выше клиренса креатинина, указывает на то, что канальцевая секреция, так же как клубочковая фильтрация, играет определенную роль в выведении ацикловира. Единственным значимым метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметоксиметилгуанин, составляющий 10—15% выводимого с мочой количества. Валацикловир выводится с мочой в виде ацикловира, 9-карбоксиметоксиметилгуанина и 1% — в неизмененном виде. Пенцикловир экскретируется с мочой на 60—90% в неизмененном виде, частично — в форме 6-дезоксипенцикловира. Ганцикловир после в/в введения также экскретируется преимущественно почками, на 90% в неизмененном виде. После приема внутрь ганцикловир на 36% выводится через кишечник, на 5% — с мочой. У взрослых общий клиренс этих препаратов с возрастом падает, но период полувыведения удлиняется незначительно. При хронической почечной недостаточности период полувыведения ацикловира увеличивается до 19,5 ч. При гемодиализе $T_{1/2}$ составляет 5,7 ч и уровень ацикловира в плазме снижается на 40—60%, ганцикловира — на 50%.

Фармакокинетика фоскарнета при наружном применении не исследована.

Видарабин после в/в введения быстро превращается в арабинозид гипоксантина, отличающийся от исходного вещества большей растворимостью, но меньшей активностью. После медленной инфузии препарата в дозе 10 мг/кг максимальная концентрация арабинозида гипоксантина в крови составляет 3—6 мкг/мл, а его метаболита — 0,2—0,4 мкг/мл. Связь с белками — 20—30%. Арабинозил гипоксантина хорошо проникает в ткани. Концентрации его в спинномозговой жидкости и в плазме почти одинаковы. $T_{1/2}$ видарабина — 3—5 ч, арабинозила гипоксантина — 3,3—3,5 ч. Примерно половина суточной дозы видарабина выделяется в течение 24 ч с мочой в виде арабинозила гипоксантина. Уровень исходного вещества в моче незначителен (1—3%).

Цитарабин всасывается из ЖКТ менее чем на 20%. Максимальная концентрация после п/к и в/м инъекции достигается через 20—30 мин. С белками плазмы связывается на 13,3—15%. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (концентрация в ликворе составляет 40—50% от уровня в плазме крови). $T_{1/2}$ — 24 ч. Подвергается биотрансформации путем дезаминирования в крови, печени и других тканях. Экскретируется преимущественно почками в виде метаболитов и 10% — в неизмененном виде.

Место в терапии

Средства для наружного применения (мази, кремы, р-ры) показаны для лече-

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 138

ния инфекции кожи, вызванной вирусом простого герпеса, в т.ч. локализованного на губах. С этой целью используются ацикловир, пенцикловир, фоскарнет, тромантадин и видарабин. Эффективность фоскарнета, а также бромнафтохинона, трийодрезорцина, тетраоксотетрагидронафтелина, теброфена, флореналя и препаратов растительного происхождения, таких, как алпизарин, госсипол, мегосин, хелепин, в контролируемых исследованиях не изучалась. Глицирризиновая кислота применяется накожно и интравагинально для лечения герпесвирусной, цитомегаловирусной и папилломавирусной инфекции. Идоксуридин применяется накожно при опоясывающем лишае и герпетическом поражении тройничного нерва, а также в офтальмологии для лечения и профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (герпетического кератита).

Назначение ацикловира, валацикловира, фамцикловира **внутрь** показано для лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес), для лечения ветряной оспы и опоясывающего герпеса, профилактики герпетической и цитомегаловирусной инфекции у больных со сниженным иммунитетом (например, после трансплантации почек). Внутрь назначаются также бромнафтохинон, метисазон, алпизарин, флакозид и хелепин, эффективность которых в контролируемых исследованиях не изучена.

В/в введение ацикловира показано для лечения инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванной вирусом простого герпеса, у больных со сниженным иммунитетом, для лечения тяжелого генитального герпеса, для лечения инфекций, вызванных *Varicella zoster*, герпетических менингита и энцефалита, а также для лечения простых герпетических инфекций у новорожденных и детей в возрасте до 3 мес. Парентерально применяются также ганцикловир, видарабин и фоскарнет (в России зарегистрирован только крем), иногда идоксуридин (при герпетическом поражении тройничного нерва).

К основным противогерпетическим средствам с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относятся 4 близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов — **ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир**. Они имеют сравнимую клиническую эффективность, однако фамцикловир и валацикловир более удобны в применении, что особенно важно при длительном лечении. Пенцикловир применяется только наружно, но эффективен и на поздних стадиях лабиального герпеса. Ганцикловир из-за выраженной активности против цитомегаловируса и высокой токсичности применяется почти исключительно при цитомегалии. Фоскарнет назначается при резистентности вирусов простого и опоясывающего герпеса к ацикловиру. Тромантадин применяется только наружно и уступает по эффективности аналогам нуклеозидов.

Видарабин при в/в введении в течение 10 дней высокоэффективен при герпетическом энцефалите, при герпетической инфекции у новорожденных. В последнем случае летальность от энцефалита и генерализованной герпетической инфекции снижается с 74 до 38%, а частота неврологических расстройств при энцефалите — до 44%. Кроме того, видарабин эффективен при инфекциях, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса у больных с иммунодефицитами, в т.ч. при тяжелом течении ветряной оспы, а при наружном применении — в случае герпетического кератита. В остальных случаях предпочтительнее ацикловир. Цитарабин используется в основном в качестве противоопухолевого средства при гемобластозах.

Бромнафтохинон применяется для лечения заболеваний кожи, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса, герпетического стоматита и гингивита, генитального герпеса, герпетического кератита, остроконечных кондилом и других вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Метисазон назначается для лечения рецидивирующего генитального герпеса и опоясывающего лишая.

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 139

Трийодрезорцин рекомендуется при простом и опоясывающем герпесе, контагиозном моллюске, простых, плоских и подошвенных бородавках.

Вирулицидные средства (тетраоксотетрагидронафтелин, теброфен, флореналь) могут быть эффективны при вирусной инфекции кожи и глаз. Тетраоксотетрагидронафтелин используется при простом и опоясывающем герпесе, контагиозном моллюске, бородавках, остроконечных кондиломах, аденовирусном конъюнктивите, кератитах, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса, а также при вирусных ринитах. Теброфен показан при простом и рецидивирующем герпесе, опоясывающем лишае, контагиозном моллюске, простых и плоских бородавках, аденовирусном кератоконъюнктивите, кератитах, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса. Флореналь применяется для лечения герпетических заболеваний глаз.

Препараты растительного происхождения (алпизарин, госсипол, мегосин, флакозид, хелепин) применяются при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек. Глицирризиновая кислота используется в комбинированной терапии при инфекциях, вызванных вирусами простого и опоясывающего герпеса, цитомегаловирусом и папилломавирусами, в т.ч. для профилактики интранатального инфицирования плода. Во время рецидива герпесвирусной инфекции при наличии типичных высыпаний на наружных половых органах ее следует наносить на очаги поражения в течение 5—7 дней или до полного исчезновения симптомов. При мензис-провоцируемых рецидивах генитального герпеса препарат рекомендуется применять в течение недели до начала менструации. При герпесвирусном цервиците дополнительно рекомендуется интравагинальное введение препарата в течение 6—10 дней. При цитомегаловирусной инфекции у беременных глицирризиновая кислота применяется в течение 5 дней при сроке гестации 37—38 нед. При аногенитальных кондиломах нанесение препарата на пораженные участки кожи и слизистых оболочек в течение 5 дней позволяет повысить эффективность их крио-, лазерной или химической деструкции. При вирус-ассоциированной патологии шейки матки он вводится интравагинально в течение 10—12 дней.

«Золотым стандартом» противогерпетических химиотерапевтических средств считается ацикловир, что объясняется его высокой противовирусной активностью и низкой токсичностью для макроорганизма. К настоящему времени более 50 млн. человек успешно прошли лечение ацикловиром и его аналогами местно, внутрь и парентерально, короткими и многолетними курсами. Накопленный опыт показал, что ацикловир обладает универсальной активностью против всех герпетических вирусов. Ацикловир проявляет высокую эффективность при лечении и профилактике распространенных вирусных инфекций, таких, как генитальный герпес, опоясывающий герпес, герпес глаз, герпес при иммунодефицитах. В частности, эффективность ацикловира при тяжелом генитальном герпесе составляет 73—97%. Некоторые пациенты с рецидивирующим генитальным герпесом принимали ацикловир непрерывно около 10 лет. Была отмечена высокая эффективность, абсолютная безопасность и отсутствие значимых побочных эффектов. Сравнительные исследования клинической эффективности ацикловира и валацикловира показали, что профилактический эффект валацикловира выше при генитальном герпесе на 44%, при опоясывающем герпесе — на 34%, а его лечебный эффект выше при генитальном герпесе на 25%, при опоясывающем герпесе — на 23%.

В настоящее время существует 2 варианта терапии рецидивирующего герпеса: эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия.

Эпизодическая терапия подразумевает применение препарата в момент обострения инфекции. Такой метод показан больным с редкими, клинически слабо выраженными обострениями и при наличии четко определяемого продромального периода, во время которого следует начинать лечение. В частности, применение

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 140

при генитальном герпесе внутрь ацикловира в течение 5 дней в дозе 200 мг 5 р/сут, валацикловира в дозе 500 мг 2 р/сут или фамцикловира в дозе 125 мг 2 р/сут значительно ослабляет болевые ощущения и дискомфорт в зоне поражения, сокращает время обратного развития герпетических высыпаний на 1—2 дня, а также уменьшает период вирусовыделения. Валацикловир при эпизодической терапии на 48% уменьшает число абортивных форм герпеса по сравнению с плацебо.

Для больных с частыми рецидивами или редкими, но тяжелыми рецидивами превентивная (профилактическая) терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. Препарат применяется ежедневно в непрерывном режиме в течение длительного времени. По данным разных авторов, при тяжелых формах инфекции превентивная терапия должна проводиться в течение 2—5 лет. В частности, при генитальном герпесе было показано, что наибольшая эффективность ацикловира (79% по сравнению с плацебо) при превентивной терапии достигается при приеме препарата в дозе 200 мг 4 р/день. Однако режим дозирования ацикловира по 400 мг 2 р/день при несколько меньшей эффективности стал стандартным в США благодаря оптимальному сочетанию эффективности и удобства. Валацикловир рекомендуется принимать при легком и среднетяжелом течении генитального герпеса в дозе 500 мг/сут, при тяжелом течении и частоте рецидивов более 10 в год — по 500—1000 мг/сути. Эффективность валацикловира в этом случае составляет 71—85% по сравнению с 9,5% плацебо. Фамцикловир назначается по 250 мг 2 р/день. Эффективность и безопасность подтверждена у пациентов, принимавших ежедневно ацикловир в течение 6 лет, а валацикловир и фамцикловир — в течение 1 года. Наибольшая комплаентность отмечена к валацикловиру. Превентивная терапия уменьшает частоту рецидивов генитального герпеса у 70—80% пациентов с частыми рецидивами (6 раз в год и более), уменьшает асимптоматическое выделение вирусов, снижает риск их передачи и улучшает качество жизни. Непрерывный прием ацикловира может ослаблять бессимптомное вирусовыделение более чем на 85% по сравнению с плацебо.

Профилактическое назначение ацикловира существенно снижает частоту активации цитомегаловирусных инфекций и вероятность трансформации инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барра, в опухоль.

Переносимость, побочные эффекты

Основным показателем клинической пригодности противовирусных средств служит терапевтический индекс — отношение их эффективности к их токсичности.

Ацикловир, валацикловир и **фамцикловир** при системном применении малотоксичны и обычно хорошо переносятся. В некоторых случаях отмечаются следующие побочные эффекты.

- **Со стороны ЖКТ и печени**: умеренное кратковременное повышение уровня билирубина и активности печеночных ферментов, тошнота, рвота, диарея, боли в животе.
- **Со стороны ЦНС**: головная боль, слабость, головокружение, а в 1—4% случаев в/в введения ацикловира — возбуждение, бессонница или сонливость, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, кома. Эти реакции наиболее вероятны у больных, получающих в/в высокие дозы ацикловира (при концентрации в крови более 25 мкг/мл), а также у пациентов с почечной недостаточностью и СПИДом и носят обратимый характер.
- **Со стороны почек**: при в/в введении ацикловира, реже при приеме препаратов внутрь иногда наблюдается незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в крови и образование кристаллов в почечных канальцах; при длительном применении ацикловира в/в в высоких дозах описаны

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 141

случаи развития почечной недостаточности.

- **Со стороны сосудов**: валацикловир может вызывать тромботическую микроангиопатию.
- **Со стороны системы кроветворения**: анемия, лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения.
- **Со стороны кожи**: редко — диффузное выпадение волос.
- **Аллергические реакции**: сыпь, крапивница.
- **Местные реакции**: при в/в введении ацикловира возможно развитие флебита, при использовании глазной мази у 20% больных развивается блефарит, конъюнктивит, точечная кератопатия, которая исчезает после отмены препарата, при длительном накожном применении ацикловира или пенцикловира встречается жжение, кожная сыпь, зуд, шелушение, эритема, сухость кожи, при попадании на слизистые оболочки — воспаление.

Ганцикловир отличается большей токсичностью, вызывая в 48% случаев лихорадку, в 44% — угнетение костномозгового кроветворения (анемию, нейтропению и тромбоцитопению), в 9% — нейропатию (головную боль, головокружение, тревожность, навязчивые состояния, бессонницу, кошмарные сновидения, психоз, атаксию, спутанность сознания, кому, парестезии, судороги), в 14% — диарею. Кроме того, он может вызывать другие побочные эффекты со стороны ЖКТ (боли в животе, анорексию, сухость во рту, тошноту, рвоту, метеоризм, желудочно-кишечные кровотечения), ССС (колебания АД, аритмии), аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивницу, эозинофилию), дипноэ, гипогликемию, выпадение волос, флебит, оказывать гепатотоксическое и нефротоксическое (азотемия, гематурия, отеки) действие.

Идоксуридин может вызывать раздражение глаз, боль, зуд, красноту, отек, помутнение и точечные дефекты роговицы, при системном (в/в) применении он оказывает цитостатическое действие на клетки костного мозга, печени и почек.

Тромантадин иногда может вызывать контактный дерматит.

Видарабин у 20% больных вызывает тошноту, рвоту, диарею, анорексию, снижение массы тела, нарушение функции печени, у 10% — тремор, головокружение, атаксию, слабость, миоклонус, галлюцинации, дезориентацию, кому, в больших дозах — панцитопению и мегалобластоз, в некоторых случаях — аллергические реакции.

Цитарабин характеризуется высокой токсичностью. Он вызывает «цитарабиновый синдром» (слабость, лихорадка, боли в костях, мышцах и грудной клетке, кожная сыпь), угнетение костномозгового кроветворения, нарушение функции печени и почек, диспепсические явления, язвенно-некротические поражения ЖКТ, аменорею и азооспермию, тяжелые аллергические реакции, оказывает выраженное центральное и периферическое нейротоксическое действие.

При приеме внутрь **бромнафтохинон** может вызывать диарею, головную боль, дерматит и аллергические реакции, **метисазон** — тошноту, рвоту, головокружение, **алпизарин**, **флакозид** и **хелепин** — аллергические реакции.

При наружном применении **бромнафтохинон**, **трийодрезорцин**, **тетраоксотетрагидронафталин**, **теброфен**, **флореналь**, **алпизарин**, **госсипол**, **мегосин**, **хелепин** иногда оказывают раздражающее действие и вызывают аллергический дерматит. Глицирризиновая кислота при накожном или интравагинальном применении в редких случаях вызывает местные аллергические реакции, иногда по типу контактного дерматита.

Противопоказания

При системном введении:

- повышенная чувствительность;
- тяжелая почечная недостаточность;
- беременность (для ганцикловира, идоксуридина, видарабина, цитарабина, трийодрезорцина, алпизарина, флакозида);

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 142

- кормление грудью (для ганцикловира, флакозида);
- язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, гастродуоденит, колит, заболевания печени (для метисазона);
- нейтропения, тромбоцитопения (для ганцикловира).

При наружном применении:

- повышенная чувствительность.

Предостережения

Ацикловир является препаратом выбора у больных с заболеваниями печени, почек, ЖКТ, органов кроветворения и во всех случаях, когда нежелательно применять противовирусные средства с общими цитопатическими свойствами (видарабин, цитарабин). При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и гемодиализе для ацикловира, валацикловира и фамцикловира требуется коррекция режима дозирования. При печеночной недостаточности дозу фамцикловира следует уменьшить. Для ацикловира и валацикловира в этом случае коррекции дозы не требуется. Перед системным назначением ацикловира, валацикловира или фамцикловира больным пожилого возраста рекомендуется исследование клиренса эндогенного креатинина. У детей до 12 лет из них применяется только ацикловир. Хотя эмбриотоксического и тератогенного действия при приеме ацикловира и валацикловира во время беременности не наблюдалось, безопасность применения ацикловира и его производных у беременных женщин окончательно не доказана. Поэтому назначение ацикловира, валацикловира, пенцикловира и фамцикловира при беременности возможно лишь в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При назначении кормящим матерям следует помнить, что эти препараты проникают в грудное молоко. С молоком матери к грудному ребенку поступает 0,3 мг/кг/сут ацикловира.

Видарабин, цитарабин и фоскарнет вызывают хромосомные повреждения у человека, в связи с чем не должны применяться при планировании беременности.

Взаимодействия

Лекарственное взаимодействие противовирусных средств описано в **таблице 8.3**.

Таблица 8.3. Взаимодействие противовирусных средств с другими лекарственными препаратами

Противовирусные средства	Другие препараты	Результат взаимодействия
Ацикловир	Пробенецид	Снижение канальцевой секреции ацикловира, повышение его концентрации в плазме крови и периода полувыведения
Ацикловир	Зидовудин	Увеличение риска развития токсического действия на почки
Ацикловир	Биологические или коллоидные р-ры, гидроксибензойные эфиры	Осаждение ацикловира
Ацикловир и другие противогерпетические средства	Иммуностимуляторы	Усиление противовирусного действия
Валацикловир	Циметидин	Повышение концентрации ацикловира в плазме крови
Видарабин	Аллопуринол	Усиление нейротоксического действия
Видарабин	Теофиллин	Повышение концентрации теофиллина в крови

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 143

Таблица 8.3 (окончание)

Противовирусные средства	Другие препараты	Результат взаимодействия
Ганцикловир	Пробенецид	Снижение канальцевой секреции ганцикловира, увеличение его концентрации в плазме крови и периода полувыведения
Ганцикловир	Зидовудин	Повышение риска нейтропении
Ганцикловир	Имипенем/циластатин	Повышение риска генерализованных судорог
Цитарабин	Аллопуринол	Усиление нефротоксического действия
Цитарабин	Метотрексат, 5-фтороцитозин	Повышение общей токсичности цитарабина
Цитарабин	Миелотоксические препараты	Усиление угнетения костномозгового кроветворения
Цитарабин	Циклофосфамид	Риск развитие тяжелой кардиомиопатии

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997.*
2. *Ершов Ф.И. Противовирусные средства. Клиническая фармакология и терапия, 1995; 4: 72—75.*
3. *Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций. Клиническая фармакология и терапия, 1995; 4: 75—78.*
4. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. В 2 т. Пер. с англ. М.: Медицина, 1991; 1: 458—464.*
5. *Марченко Л.А., Шуршалина А.В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса. Гинекология, 2000; 2 (3).*
6. *Неизвестная эпидемия: герпес. Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск: Фармграфикс, 1997.*
7. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.*
8. *Руитер А., Тин Р.Н. Генитальный герпес. Принципы фармакотерапии. Заболевания, передаваемые половым путем, 1995; 1: 11—17.*
9. *Семенова Т.Б., Губанова Е.Н. Клиническая эффективность валацикловира (валтрекса) в терапии генитального герпеса. Клиническая фармакология и терапия, 1998; 1: 77—80.*
10. *Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Ацикловир в лечении острых и рецидивирующих герпесных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия, 1995; 4: 78—81.*
11. *Хахалин Л.Н. Этиопатогенетическое обоснование современной терапии генитального герпеса. Информационно-аналитический бюллетень. Заболевания, передаваемые половым путем, 1995; 3: 18—22.*
12. *Шишов А.С., Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Ацикловир в лечении тяжелых генерализованных форм опоясывающего герпеса. Клиническая медицина, 1991; 6: 69—72.*
13. *Baker D.A., Blythe J.G. Once-daily valacyclovir hydrochlorid for suppression of recurrent genital herpes. Obstet. Ginecol. 1999.*
14. *Bodsworth N.J., Crooks R.J., Borelli S. Valacyclovir versus acyclovir in patient-initiated treatment of HSV: a randomized, doubl-blind clinical trial. Genitourin. Med. 1997; 73: 110—116.*
15. *Corey L. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France 1997.*
16. *Corey L. Current standards of management of genital herpes. World Std/Aids Congress. Singapore 1995.*
17. *Eisen S.A., Miller D.K. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. Arch. Intern. Med. 1990; 150: 1881—1884.*

G_8.QXD 04.02.05 15:02 Page 144

18. *Furman P.A., St. Clair M.H. Acyclovir triphosphate is suicide inactivator of herpes virus DNA polymerase. J. Biol. Chem. 1984; 259: 9575—9579.*
19. *Mertz G.J., Joness C.C., Mills J. et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection: a multicenter double-blind trial. J. of the American Medical Association 1988; 260: 201—206.*
20. *Patel R., Bodsworth N.J., Wooley P. Valacyclovir for the suppression of recurrent HSV infection: a placebo controlled study of once-daily therapy. Genitourin. Med. 1997; 73: 105—109.*
21. *Perry C.M., Wagstaff A.J. Famcyclovir: review of the pharmacological properties and therapeutic efficacy in HSV. Drugs. 1995; 50: 396—415.*
22. *Reitano M., Tyring S., Lang W. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes infection: a large scale dose range-finding study. J. Infec. Dis. 1998; 178: 603—610.*
23. *Smiley M.L. and International valacyclovir HSV study group. Valacyclovir and acyclovir for the treatment of recurrent HSV infections. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. USA, 1993.*
24. *Soul-Lawton J., Seaber E. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valacyclovir following oral administration. Antimicrob. Agents Chemother 1995; 39: 2759—2764.*
25. *Spruance S.L., Tyring S.K. A large scale placebo-controlled close-ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Arch. Intern. Med. 1996; 156: 1729—1735.*
26. *Strand A. Long-term suppressive therapy for genital herpes in the immunocompetent host. Herpes 1999; 6: 25—27.*
27. *Tilson H.H., Engle C.R., Andrews E.B. Safety of acyclov: a summary of the first 10 years experience. J. Med. Virol. 1993; 1: 67—73.*
28. *Wald A., Warren T. Suppression of subclinical shedding of HSV type 2 with valacyclovir. American Society for Microbiology USA, 1998; Abstr. H-82.*
29. *Weller S., Blum M.R. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valacyclovir. Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 595—605.*
30. *Whitley R.J. Optimizing the management of genital herpes. Ed. Royal Society of Medicine 2000; 24—27.*

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 145

Глава 9. Противогрибковые средства

Противогрибковые антибиотики 149
Азолы 158
Аллиламины 169
Пиримидины 173
Препараты йода 176
Морфолины 178
Другие противогрибковые средства 180

Существует более 400 видов патогенных грибов. Большинство из них относится к дейтеромицетам (несовершенным грибам) или к несовершенным формам базидиомицетов (криптококки). По данным ВОЗ, микозами страдает от $^1/_5$ до $^1/_3$ населения Земли. Грибковые заболевания кожи и ее придатков (дерматомикозы) подразделяются на 4 группы.

- Поверхностные микозы, или кератомикозы, при которых поражается лишь самый верхний роговой слой эпидермиса и волосы, являются относительно редкими заболеваниями (разноцветный, или отрубевидный, лишай — малассезиоз (питириаз), черный лишай — кладоспориоз, белая пьедра — трихоспороз и черная пьедра — пьедраиоз).
- Эпидермомикозы, или дерматофитии (вызываемые нитчатыми грибами), при которых в патологический процесс вовлекаются эпидермис, волосы и ногти.
- Кандидозы (вызываемые дрожжеподобными грибами рода *Candida*), при которых возможно развитие как поверхностного, так и инвазивного инфекционного процесса.
- Подкожные, или субкутанные, микозы, при которых поражаются кожа, подкожная клетчатка, фасции, кости (споротрихоз, хромомикоз, мадуромикоз), встречаются в сельской местности или тропических странах.

При системных, или глубоких, микозах в инфекционный процесс вовлекаются внутренние органы (первично чаще всего поражаются легкие). В последние годы значительно возросла частота диссеминированных грибковых инфекций, вызванных условно-патогенными грибами (кандидоз, аспергиллез и фикомикозы — мукормикоз и др.), особенно у больных с иммунодефицитами, которые составляют 70—80% пациентов с оппортунистическими системными микозами. Генерализация грибковой инфекции является одним из наиболее тяжелых осложнений агрессивной антибактериальной и иммуносупрессивной химиотерапии, часто приводящим к летальному исходу. Некоторые патогенные грибы, вызывающие глубокие микозы у иммунокомпетентных субъектов, являются эндемичными микроорганизмами (возбудители кокцидиомикоза, паракокцидиомикоза, бластомикоза), распространенными в отдельных географических регионах, другие встречаются повсеместно (возбудители гистоплазмоза, криптококкоза).

37,8% микозов вызываются дрожжеподобными (рода Кандида) и плесневыми грибками. За последние

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 146

20 лет частота инфекционно-воспалительных заболеваний кандидозной этиологии возросла в 15 раз.

Патогенные грибы рода *Candida* насчитывают около 150 видов. Наиболее частые возбудители кандидамикозов: *Candida albicans* (80—95% случаев, чаще при поражении кожи, слизистых оболочек и гениталий); *Candida nonalbicans* (от 5—6 до 38—46% случаев, чаще при глубоких микозах): *C. krusei* (10,6%), *C. tropicalis* (5%), *C. parapsilosis* (2%), *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. seudotropicalis*, *C. torulopsis*, *C. kefyr* и *C. stellatoidea* (3%).

Дрожжеподобные грибы, как сапрофитная флора, обитают на коже, а также слизистых оболочках всех полых органов, сообщающихся с внешней средой. Грибки *Candida* могут выявляться у здоровых людей, особенно часто в детском возрасте: на коже — в 5—20%, на слизистой оболочке полости рта — в 15—50% случаев, на слизистой оболочке влагалища — у 3—20% здоровых женщин и 14,5—80% беременных, в кале — у 3% взрослых и 50% детей, в моче — у 1—5% здоровых лиц. У 15—20% молодых женщин отмечается бессимптомное влагалищное кандиданосительство.

При снижении местного или общего иммунитета развивается кандидоз. Этому способствуют частые инфекции, хронические заболевания, витаминная недостаточность. Кандидоз нередко возникает у больных, получающих антибиотики широкого спектра действия, ГКС, цитостатики, лучевую терапию. Он является частым осложнением диабета, лейкоза, лимфосаркомы. Среди инфицированных ВИЧ у 90% имеется кандидоз полости рта и глотки.

Вагинальный кандидоз составляет 26—45% в структуре инфекций нижнего отдела половой системы. Кандидозный вульвовагинит хотя бы 1 раз перенесли 75% женщин. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит наблюдается у 3—10% женщин.

По данным американского исследования NNIS, в США с 1980 по 1989 г. частота нозокомиальных инфекций, вызванных *Candida albicans*, возросла с 2 до 5%, а в отделениях интенсивной терапии — с 0,2 до 0,38%. За тот же период частота нозокомиальной фунгемии повысилась в 5 раз. У хирургических больных частота грибковых нозокомиальных инфекций увеличилась на 124%. В структуре грибковой внутрибольничной инфекции 78% составляют различные штаммы *Candida*. Они занимают 4-е место среди микроорганизмов, выделяемых у больных в отделениях интенсивной терапии. Почти у 40% здорового персонала этих отделений с рук высеваются различные штаммы *Candida*. По данным европейского исследования EPIC (1992), грибки *Candida* являются причиной 85% случаев грибковой инфекции в отделениях интенсивной терапии, среди них чаще всего встречается *Candida albicans*. В частности, при пневмонии *Candida* выделялась в 14% случаев, при сепсисе — в 9,3% случаев. Летальность при госпитальной грибковой инфекции составляет 6%, в т.ч. при кандидемии — 25—60% (в среднем 38—58%), при висцеральном кандидозе — 30—34%.

По данным ВОЗ (1992), микозами стоп страдает от 11,5 до 18% населения. Почти каждое 10-е обращение к дерматологу вызвано онихомикозом. Частота онихомикоза составляет 5—15%, а у лиц старше 60 лет — 30%. В Финляндии (1995) он встречается у 8,4% людей, в Канаде (1997) — у 9,1%, в Испании (1993) — у 2,6%, в Италии (1996) — у 26,3%, в Великобритании (1995) у лиц старше 55 лет — у 4,7%. Подобные данные получены и в США. В последние годы повсеместно наблюдается рост заболеваемости онихомикозом, в т.ч. у детей и подростков. Так, в Великобритании среди лиц 16 лет и старше онихомикоз встречается в 2,6—2,8% случаев. Чаще поражаются ногти на стопах (в 80% случаях), реже на кистях.

Дерматофитии включают паховую эпидермофитию — эпидермофитию больших складок (возбудитель — *Epidermophyton floccosum*), эпидермофитию стоп (возбудитель — *Trichophyton mentagraphytes*, *var. interdigitale*), руброфитию — рубромикоз (возбудитель — *Trichophyton rubrum*), трихофитию, включая поверхностную трихофитию гладкой кожи лица,

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 147

Таблица 9.1. Критерии NCCLS для системных антимикотиков

Препарат	МПК, мкг/мл		
	Высокочувствительные штаммы	Штаммы с промежуточной чувствительностью, зависящей от дозы	Устойчивые штаммы
Амфотерицин В	≤ 0,25	0,5—1	≥ 2
Кетоконазол	≤ 0,5	Около 1	≥ 2
Флуконазол	≤ 8	16—32	≥ 64
Итраконазол	≤ 0,125	0,25—0,5	≥ 1
Флуцитозин	≤ 4	8—16	≥ 32

туловища и волосистой части головы, инфильтративно-нагноительную трихофитию (возбудители — антропофильные и зоофильные трихофитоны), микроспорию (возбудитель — *Microsporum* spp.), фавус (возбудитель — *Trichophyton schoenleinii*).

Инфицированию ногтей способствуют их травмы, переломы костей стоп, кистей, нарушение кровоснабжения конечностей (сердечная недостаточность, облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно, варикозное расширение вен и др.). Более подвержены заболеванию лица, страдающие тяжелыми соматическими и эндокринными заболеваниями, особенно сахарным диабетом, а также иммунными нарушениями, аномалиями образования рогового слоя кожи, получающие ГКС, иммунодепрессанты и антибиотики. Частота микозов стоп с поражениями ногтей почти в 3 раза выше у больных с сахарным диабетом, чем в общей популяции.

Основными возбудителями онихомикоза являются дерматофиты (в 80—94% случаев), среди них на 1-м месте стоит *Trichophyton rubrum (T. rubrum)*, вызывающий поражение ногтей стоп, кистей и любого участка кожи, затем *T. mentagrophytes*, *var. interdigitale (T. interdigitale)*, в 10—20% поражающий ногти на I и V пальцах стоп и кожу III и IV межпальцевых складок, боковых поверхностей пальцев, верхней трети подошвы и свода стопы. Из трихофитонов поражение ногтей вызывают *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. mentagrophytes, var. gypseum*, *T. verrucosum*. Имеются единичные сообщения о поражении ногтей грибами рода *Microsporum*. Онихомикоз может быть обусловлен и *Epidermophyton floccosum*, намного реже — дрожжеподобными грибами *Candida* spp. (у 5—10% больных, но в 40% случаев поражения ногтей пальцев рук). Относительно редко он вызывается плесневыми грибами (в 3—15% случаев). Из них чаще встречается *Scopulariopsis brevicaulis*, вызывающий преимущественно поражение ногтей на I пальцах стоп у лиц старше 50—70 лет, затем различные виды *Aspergillus* spp. *(A. niger, A. versicolor, A. flavus, A. glaucus)*, *Penicillium* spp., *Cephalosporium* spp., *Altornaris* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp., *Scitalidium* spp. и др. Поражение ногтей антропофильными трихофитонами *(T. violaceum, T. tonsurans, T. schoenleinii)* наблюдается, как правило, при одновременном поражении волосистой части головы и гладкой кожи. Поражение ногтей зоофильными трихофитонами и микроспорумами *(M. canis)* встречается крайне редко.

В настоящее время в клинической медицине применяется около 50 природных и синтетических противогрибковых препаратов, которые относятся к 14 фармакологическим группам *(см. ниже классификацию антимикотиков)*. Критерии чувствительности и устойчивости грибков к антимикотикам устанавливаются исходя из концентраций препаратов, достижимых при назначении их больному **(табл. 9.1)**.

Классификация антимикотиков

Противогрибковые антибиотики
Полиены

- **Тетраены:**
  — натамицин.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 148

- **Гептаены:**
  — амфотерицин В, нистатин, леворин, микогептин, трихомицин.

Неполиеновые антибиотики

- **Гризаны:**
  — гризеофульвин.

Азолы

- **Имидазолы**
  — **I поколение:** клотримазол, миконазол, изоконазол, бифоназол, амиказол.
  — **II поколение:** эконазол, тиоконазол, бутоконазол, фентиконазол.
  — **III поколение:** кетоконазол, оксиконазол, сулконазол.
- **Триазолы**
  — итраконазол, флуконазол, вориконазол, терконазол, фторконазол.

Аллиламины

— нафтифин, тербинафин, бутенафин.

Пиримидины

— флуцитозин, циклопирокс.

Препараты йода

— йод, калия йодид, повидон-йод.

Анилиновые красители

— бриллиантовый зеленый, генциановый фиолетовый, метиленовый синий, фукорцин.

Морфолины

— аморолфин.

Арены

- **Галогенизированные фенолы:**
  — галапрогин, нитрофенол.
- **Тиокарбонаты:**
  — толнафтат, толциклат.

Ингибиторы синтеза глюкана

— каспофунгин, микофунгин, анидулафунгин.

Бис-четвертичные аммониевые соли

— декамин.

Производные ундециленовой кислоты

— ундециленовая кислота, ундецилинат меди, ундецилинат цинка.

Карбоновые кислоты

— октицил.

Производные борной кислоты

— борная кислота, тетраборат натрия.

Препараты растительного происхождения

— анмарин.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 149

Противогрибковые антибиотики

Указатель описаний ЛС

Амфотерицин В
Гризеофульвин 649
Леворин
7-Дигидро-5-дегидрокандидин[1]
Натамицин
Пимафуцин 730
Натамицин/неомицин/гидрокортизон
Пимафукорт 729
Нистатин
Трихомицин*

К противогрибковым антибиотикам, которые являются природными соединениями, относятся амфотерные полиены и неполиеновые антибиотики из группы гризанов (гризеофульвин). По химической структуре полиены подразделяются на тетраены (натамицин) и гептаены (амфотерицин В, нистатин, леворин, микогептин, трихомицин). Гризеофульвин продуцируется *Penicillium griseofulvum*, *Penicillium nigricans*, *Penicillium patulum*, *Penicillium raistrickii*, *Penicillium janczewski*. Амфотерицин В, нистатин, леворин, микогептин и трихомицин продуцируются соответственно *Streptomyces nodosus*, *Streptomyces noursei*, *Streptomyces levoris*, *Streptomyces mycoheptinicum*, *Streptomyces halhijoensis*. Системное действие оказывают амфотерицин В, гризеофульвин и отчасти микогептин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Полиены в низких концентрациях оказывают фунгистатическое действие, в высоких — фунгицидное. Так, фунгицидное действие амфотерицина В проявляется в концентрации более 3 мкг/мл при pH 4,0 и экспозиции больше 12 ч. Противогрибковый эффект обусловлен необратимым связыванием препаратов с эргостеролом грибковой мембраны **(рис. 9.1)**, что ведет к нарушению ее целостности, повышению проницаемости, потере ионов и других низкомолекулярных водорастворимых веществ цитоплазмы, падению pH внутри клетки с 6,1 до 5,2, коагуляции цитоплазмы и гибели клетки. Значительно меньше полиены связываются с другими стеролами, в частности с холестеролом клеточных мембран человека. Кроме того, полиены активизируют реакции перекисного окисления, приводящие к повреждению клеточной мембраны грибов.

Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro* **(табл. 9.2)**. Кроме того, они действуют на лейшмании и амебы *(N. fowleri)*. При системном применении (амфотерицин В) чувствительны *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporotrix schenckii*, *Fusarium* spp., возбудители мукормикоза (*Mucor mucedo*, *Rhizopus nigricans*, *Rhizomucor* spp. и др.), феогифомикоза (*Curvularia* spp. и др.), эндемических микозов *(Blastomyces dermatitidis*, *Blastomyces brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidiodes immitis*, *Paracoccidiodes brasiliensis)*. К полиенам устойчивы

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Микогептин.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 150

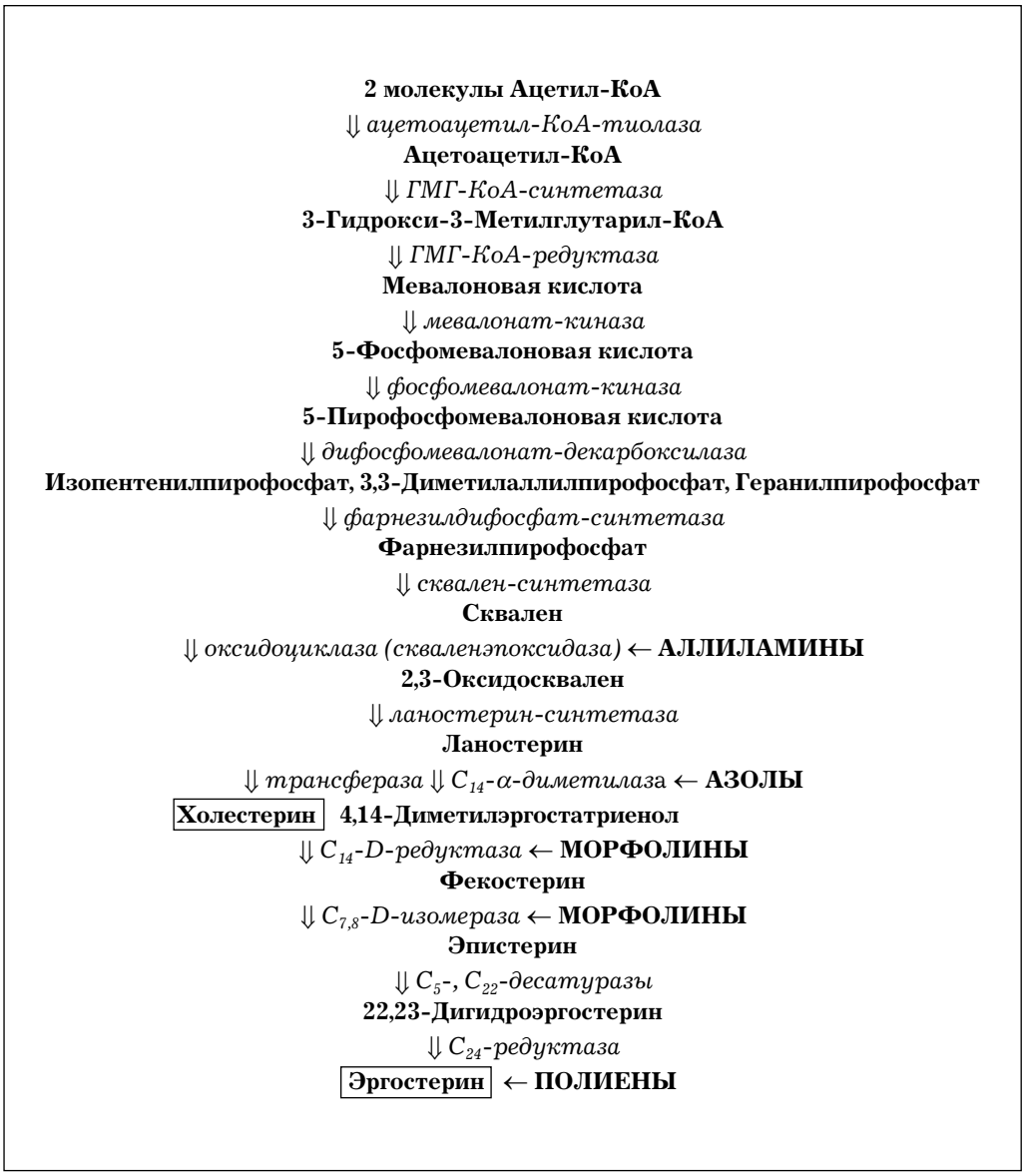


Рис. 9.1. Синтез холестерина у человека и эргостерина у гриба, точки приложения противогрибковых препаратов

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 151

Таблица 9.2. Спектр противогрибкового действия некоторых полиенов

Микроорганизмы	МПК, мкг/мл	
	Нистатин	**Амфотерицин В**
Aspergillus fumigatus	6,25	0,3—2,5
Blastomyces dermatitidis	1,6	Нет данных
Blastomyces brasiliensis	Нет данных	0,2—0,3
Candida albicans	1—3	0,5—1,25
Candida krusei	6,2	Нет данных
Candida parakrusei	Нет данных	1
Candida guilliermondii	3,1	Нет данных
Candida stellatoidea	3,1	Нет данных
Candida parapsilosis	Нет данных	От 0,62—1,25 до 4 и более
Candida pseudotropicalis	Нет данных	15
Candida tropicalis	Нет данных	От 0,62—1,25 до 40 и более
Coccidiodes immitis	1,5—6,2	Нет данных
Cryptococcus castellanii	3,1	Нет данных
Cryptococcus glutinis	1,5	Нет данных
Cryptococcus neoformans	0,5—4	0,03—1,25
Epidermophyton floccosum	1—10	0,9
Geotrichum lactis	6,2—15	Нет данных
Fusarium bulbigenum	Нет данных	2,5—40 и более
Histoplasma capsulatum	1,6—4	0,05—1
Microsporum spp.	2—20 и более	2
Monosporium apiospormum	Нет данных	> 40
Nocardia asteroides	Нет данных	> 40
Nocardia brasiliensis	Нет данных	> 40
Nocardia madurae	Нет данных	> 40
Nocardia mexicana	Нет данных	> 40
Penicillium claviforme	3,1	Нет данных
Penicillium notatum	3,1	Нет данных
Rhizopus nigricans	3,1	Нет данных
Saccharomyces cerevisiae	3,1	Нет данных
Schizosaccharomyces ostosporus	1,6	Нет данных
Sporotrichum schensckii	13	0,1—0,5
Trichophyton spp.	3—10 и более	5—40
Trichophyton mentagraphytes	6,25	15
Trichophyton gallinae	Нет данных	40
Trichophyton megninii	Нет данных	5
Trichophyton rubrum	Нет данных	30
Trichophyton tonsurans	Нет данных	40

дерматофиты, псевдоаллешерии (*Pseudallescheria boydii*, МПК > 2 мкг/мл), актиномицеты, нокардии, а также ряд штаммов *Candida lusitaniae*, *Candida*

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 152

tropicalis и *Aspergillus terreus*. Описаны случаи устойчивости к амфотерицину В *Cryptococcus neoformans* при длительном лечении больных СПИД. Антифунгальная активность *in vitro* обычного и липосомального амфотерицина В одинакова. Однако *in vivo* липосомальный амфотерицин В обладает более высоким сродством к богатой эргостеролом мембране клетки гриба. При местном применении полиены (нистатин, леворин, микогептин, трихомицин, натамицин) действуют преимущественно на *Candida* spp. Натамицин, леворин и трихомицин активны также в отношении *Trichomonas vaginalis*. В очень высокой концентрации (100 мкг/мл) нистатин оказывает бактериостатическое действие на грамположительные микроорганизмы, в концентрации 0,5—1,5 мкг/мл трихомицин подавляет рост некоторых анаэробов. Приобретенная устойчивость к полиенам развивается медленно, но является полной перекрестной. Она связана с изменением наружной мембраны — уменьшением содержания в ней эргостерола.

Неполиеновый фунгистатический антибиотик из группы гризанов гризеофульвин активен в отношении нитчатых грибов: трихофитонов (*Trichophyton* spp.) всех видов *(T. mentagraphytes*, *T. rubrum*, *T. gallinae*, *T. concentricum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. quinckeanum*, *T. ferrugineum*, *T. equinum*, *T. verrucosum*, *T. megninii)*, многих видов *Microsporum* spp. *(M. udouinii*, *M. canis*, *M. gypseum)*, а также *Epidermophyton floccosum*, *Epidermophyton achorionum*. Фунгистатическая концентрация гризеофульвина составляет 0,2—0,5 мкг/мл. К нему устойчивы грибы Кандида, актиномицеты, а также большинство возбудителей глубоких микозов (криптококки, кокцидии, гистоплазмы и др.). Нарастания устойчивости в процессе лечения гризеофульвином практически не наблюдается. Перекрестной резистентности с другими противогрибковыми антибиотиками не установлено. Механизм действия препарата состоит в связывании с протеинами (димерами тубулина) в микротрубочках клеточных ядер грибов, нарушении веретена деления, подавлении репликации ДНК, что приводит к угнетению митоза грибковых клеток на стадии метафазы. Кроме того, препарат подавляет синтез белка в грибковой клетке из-за нарушения связи с матричной РНК. Связываясь с микротрубочками цитоплазмы, антибиотик нарушает внутриклеточный транспорт компонентов клеточной стенки гриба. Ограниченность спектра действия объясняется тем, что проникновение гризеофульвина внутрь клетки обеспечивается специальной транспортной системой, имеющейся только у дерматофитов. МПК для них находится в пределах 0,1—5 мкг/мл.

Фармакокинетика

Полиены практически не всасываются с поверхности кожи и из ЖКТ. Например, при пероральном приеме нистатина биодоступность составляет 3—5%, а фунгистатическая концентрация в крови обнаруживается лишь при использовании очень больших доз (не менее 10 млн. ЕД, что в 10—20 раз больше средней разовой дозы). При приеме внутрь полиены почти полностью выводятся с калом в неизменном виде. Исключение составляет амфоглюкамин (смесь N-метилглюкаминовой соли амфотерицина В с N-метилглюкамином) — водорастворимый таблетированный препарат амфотерицина В, предназначенный для приема внутрь и хорошо всасывающийся из кишечника. Частично всасывается также микогептин, но он плохо проникает в ткани, выводится почками.

В/в применяются амфотерицин в комплексе с натриевой солью дезоксихолевой кислоты, коллоидная дисперсия амфотерицина В (холестерилсульфат амфотерицина В), липидный комплекс амфотерицина В и липосомальный амфотерицин В **(табл. 9.3)**. В настоящее время для в/в введения при системных микозах создан также липосомальный нистатин. (Липосомы — субмикроскопические липидные пузырьки, внутри которых находится лекарственное вещество. При инкубации в человеческой плазме в течение 72 ч из липосом диссоциирует менее 5% амфотери-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 153

Таблица 9.3. Клиническая фармакокинетика амфотерицина В и его липидных форм

Формы амфотерицина В	Доза, мг/кг	C_{max}, мкг/мл	AUC, мг/л/ч	Cl, л/кг/ч
Амфотерицина В дезоксихолат	1	1—2	8—9	0,02—0,04
Амфотерицин В липосомальный	1	7,3	69	0,03—0,04
	3	10—35	211 (158—419)	0,02—0,04
	4	11—35	419	Нет данных
	5	25—59	523—713	0,011
Амфотерицина В липидный комплекс	5	1,7	7—21	0,43
Амфотерицина В коллоидная дисперсия	1	2,19	Нет данных	0,08
	3	2,6	29	0,105
	4	2,9	36	0,112

цина В.) При в/в введении 0,5—1 мг/кг амфотерицина В концентрация его в крови достигает 1,5—3 мкг/мл, сохраняется на данном уровне 6—8 ч, затем медленно снижается. (Для создания такой же концентрации пероральная доза амфотерицина В должна была бы быть в 100 раз больше.) Липосомальный амфотерицин В при в/в введении создает более высокую пиковую концентрацию (10—35 мкг/мл — при введении 3 мг/кг, 25—60 мкг/мл — при введении 5 мг/кг), чем обычная лекарственная форма, и обладает большей способностью к кумуляции. При введении липидного комплекса амфотерицина В концентрация в сыворотке ниже, чем дезоксихолата амфотерицина В, в связи с быстрым проникновением препарата в ткани.

Амфотерицин В на 90—95% связывается с β-липопротеинами крови. Объем распределения 1,59—4 л. Объем распределения липидного комплекса амфотерицина В несколько больше. Липосомальный амфотерицин В имеет меньший объем распределения (0,37 л), т.е. он дольше циркулирует в сосудистом русле. Амфотерицин В хорошо проникает в легкие, селезенку, печень, почки, надпочечники, мышцы, значительно меньше — в плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкости. Плохо проходит через ГЭБ. В спинномозговой жидкости обнаруживается в минимальных количествах (0,01—0,07 мкг/мл, или 2—5% от уровня в плазме крови). При менингитах вследствие повышения проницаемости мозговых оболочек уровень препарата в ликворе повышается до 0,1—0,5 мкг/мл. Значительная часть дозы липосомального амфотерицина В не подвергается немедленному захвату ретикулоэндотелиальной системой, что проявляется увеличением площади под кривой. AUC липидного комплекса амфотерицина В, наоборот, меньше.

$T_{1/2}$ амфотерицина В — 24—48 ч, но при регулярном применении может увеличиваться до 15 сут за счет освобождения из тканей. $T_{1/2}$ липосомального амфотерицина В составляет 4—6 сут, но при длительном применении возможно увеличение до 49 дней. Предполагается, что амфотерицин В подвергается биотрансформации в тканях, однако метаболиты не обнаружены. Амфотерицин В медленно экскретируется почками в неизмененном виде: за сутки выводится 2—10% (в среднем 5%) дозы, 20—40% дозы выводится в течение 7 сут. Клиренс 20—25 мл/мин/кг. Концентрация антибиотика в моче не превышает 1—5 мкг/мл. Амфотерицин В в липосомах не проходит через гломерулярный фильтр и проникает в ткань почек в 5 раз меньше, чем обычный. Амфотерицин В в форме коллоидной дисперсии также меньше накапливается в почках. Амфотерицин В проходит через плаценту, но не проникает в материнское молоко.

Активность полиенов наиболее высокая в слабокислой среде.

Гризеофульвин при приеме внутрь хорошо всасывается. Пищевые жиры повы-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 154

шают абсорбцию. Биодоступность 70—90%. Из микронизированной (мелкодисперсной) формы антибиотик всасывается лучше. Максимальная концентрация в крови при приеме 500 мг составляет 0,5—2 мкг/мл и достигается через 4—5 ч. Уровень в плазме крови выше, если суточная доза делится на 4 приема, а не на 2. С белками плазмы связывается на 80%. Гризеофульвин избирательно откладывается в роговом слое эпидермиса, матриксе ногтей, прикорневой зоне волос, защищая вновь образующийся кератин от поражения грибами. В нижней части рогового слоя антибиотик обнаруживается в терапевтической концентрации через 3 дня, в средней — через 10—15 дней, в верхней — через 33—56 дней. После отмены препарата через 48—72 ч он уже не определяется в роговом слое. Гризеофульвин накапливается также в печени, жировой ткани, скелетной мускулатуре, проходит через плаценту. В другие ткани и биологические жидкости проникает в незначительных количествах. $T_{1/2}$ — 15—20 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Подвергается биотрансформации в печени. Выделяется с мочой в виде 6-диметилгризеофульвина (27,5—85% дозы) и в неизмененном виде (1% дозы за сутки), а также с калом (16% дозы в виде метаболита, до 36% — в активной форме). Концентрация активного антибиотика в моче составляет 1—2 мкг/мл.

Место в терапии

Полиены применяются наружно (натамицин, нистатин, леворин, микогептин, трихомицин, амфотерицин В) для лечения кандидоза кожи, при других дерматомикозах они недостаточно эффективны. Амфотерицин В в мази применяется также для лечения подкожного аспергиллеза, феогифомикоза, осложняющего раны и ожоги, натамицин — для лечения разноцветного (отрубевидного) лишая. Внутрь назначаются нистатин, леворин, трихомицин, натамицин для лечения кандидоза кишечника. Пероральное назначение полиенов, кроме амфоглюкамина и микогептина, для лечения микозов другой локализации неэффективно. Для лечения кандидоза полости рта и глотки рекомендуется защечное применение нистатина или леворина. Вагинальные формы нистатина назначаются для лечения кандидозных вульвовагинитов и кольпитов, а леворина, трихомицина — также для лечения трихомониаза. Водорастворимые натриевые соли нистатина и леворина иногда используются для инстилляций при кандидозном цистите. Возможно применение полиенов ингаляционно при кандидозном трахеобронхите. Натамицин используется также при отомикозе. Средняя продолжительность лечения полиенами местного действия — 1—3 нед.

Микогептин внутрь назначается для лечения глубоких микозов (висцерального кандидоза, аспергиллеза, фикомикоза, криптококкоза, кокцидиомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза) и подкожных микозов (споротрихоза, хромомикоза).

Амфотерицин В в/в (капельно) почти всегда применяется по жизненным показаниям. Он назначается для лечения системных микозов (аспергиллез, мукормикоз, фузариоз, феогифомикоз, бластомикоз, пенициллиоз), а также подкожных микозов (трихоспороза, споротрихоза), висцерального и некоторых форм кожно-слизистого лейшманиоза, первичного амебного менингоэнцефалита. Кроме того, амфотерицин В является альтернативным препаратом в случае неэффективности азолов системного действия при инвазивном и генерализованном кандидозе, криптококкозе, глубоких эндемических микозах (кокцидиомикозе, паракокцидиомикозе, гистоплазмозе) и споротрихозе. Амфотерицин В липосомальный применяется по тем же показаниям, особенно у больных с заболеваниями почек или почечной недостаточностью, при неэффективности или плохой переносимости стандартного препарата. Включение антибиотика в липосомы позволяет повысить его дозу без увеличения токсичности. Эффективность его при инвазивном аспергиллезе легких составляет 41—90% (в среднем 67%), при инвазивном кандидозе — 79—84%, при кандидемии у новорожденных — 93—100%,

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 155

при системных микозах у недоношенных новорожденных — 70%, при криптококковом менингите у ВИЧ-инфицированных больных — 73—80%, при криптококковом менингите у больных СПИДом — 61—67%, при висцеральном лейшманиозе — от 50—88 до 96—100%. Амфотерицин В применяется также для эмпирической терапии системных микозов и для профилактики грибковых инфекций у больных с нейтропенией, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний и перенесших трансплантацию костного мозга или внутренних органов. Амфоглюкамин назначается при кишечном и висцеральном кандидозе, криптококкозе, пенициллиозе, подкожных микозах (споротрихозе, хромомикозе), глубоких эндемических микозах (кокцидиомикозе, бластомикозе, гистоплазмозе) и других заболеваниях, при которых показан амфотерицин В. Длительность лечения препаратами амфотерицина В при неинвазивных грибковых инфекциях составляет составляет 2—4 недели, при глубоких микозах — 4—8 нед.

Гризеофульвин применяется внутрь или наружно. Внутрь гризеофульвин назначается при грибковых заболеваниях кожи, волос и ногтей, вызванных дерматофитами, в сочетании с местной терапией. Показаниями являются трихофития волосистой части головы и гладкой кожи, в т.ч. ее хронические формы, микроспория волосистой части головы и гладкой кожи, эпидермофития гладкой кожи, вызванная красным эпидермофитоном (трихофитоном), фавус волосистой части головы и гладкой кожи, онихомикозы, вызванные ахорионом, трихофитонами и красным эпидермофитоном, а также трихофития и фавус лимфатических узлов и костей. Антибиотик неэффективен при глубоких микозах, кандидозе. Клинико-микологическая эффективность при онихомикозах не превышает 50%. Продолжительность лечения гризеофульвином микозов волосистой части головы составляет 1—3 мес, онихомикозов — от 3—12 (при поражении ногтей кистей рук) до 12—18 мес (при поражении ногтей стоп). Выздоровление наступает только при полной замене инфицированного кератина.

Переносимость, побочные эффекты

При назначении полиенов внутрь встречаются нежелательные эффекты со стороны ЖКТ (боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея) и аллергические реакции (сыпь, зуд, лихорадка, синдром Стивенса—Джонсона). При наружном применении иногда наблюдается раздражение кожи и слизистых оболочек.

Микогептин при приеме внутрь может вызывать диспепсические явления, головную боль, головокружение, нарушение функции почек, кожные сыпь и зуд.

Амфотерицин В при в/в введении и амфоглюкамин характеризуются выраженной токсичностью. Возможны следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: тошнота и рвота (в 50—80% случаев), диарея, анорексия, боли в животе, геморрагический гастроэнтерит, поражение печени (необходим контроль активности трансаминаз).
- **Со стороны мочевыделительной системы**: в большинстве случаев после 2—3 нед лечения развивается обратимое нефротоксическое действие (в 23—63% случаев) — полиурия или олигурия, цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия, гипокалиемия (в 32—77% случаев) и гипомагниемия (требуется контроль концентрации электролитов в крови 2 р/нед), азотемия, почечная недостаточность (в 22% случаев, в т.ч. у 9% больных — тяжелая; требуется определение клиренса креатинина 2 р/нед, при нарастании явлений почечной недостаточности следует временно отменить препарат на 1—2 нед).
- **Со стороны нервной системы**: головная боль, головокружение, а также (в основном при эндолюмбальном введении) парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.
- **Со стороны системы органов дыхания**: одышка, гипоксемия, кашель, насморк, бронхоспазм (при ингаляции).

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 156

- **Со стороны сердечно-сосудистой системы**: в 46% случаев — снижение АД, стенокардия, аритмия, изменения ЭКГ.
- **Со стороны системы крови**: у большинства пациентов, получающих амфотерицин В в течение 2 нед, развивается анемия, лейкопения и угнетение фагоцитирующей функции нейтрофилов (препарат оказывает неспецифическое действие на гранулоциты), иногда тромбоцитопения (необходим анализ крови 1 р/нед).
- **Аллергические реакции**: у 1—2% больных — сыпь, зуд.
- **Местные нежелательные эффекты**: боль при инъекции, тромбофлебит (рекомендуется профилактическое введение гепарина).
- **Другие эффекты**: лихорадка и озноб (отмечаются в 50—80% случаев, в связи с чем рекомендуется назначение НПВС), мышечно-суставные боли, снижение массы тела.

Амфотерицин В липосомальный в острых тестах в 50 раз менее токсичен, чем дезоксихолат амфотерицина В. Он минимально взаимодействует с клетками макроорганизма, лучше переносится больными и реже вызывает лихорадку и озноб (18% случаев), гипотензию (13% случаев), анемию, гипокалиемию (10—32% случаев) и нефротоксические эффекты (0—19% случаев). Аллергические реакции наблюдаются в 0,6—1% случаев. В клинических исследованиях побочные эффекты при использовании липосомального амфотерицина В отмечались у 48—50% больных против 90% у пациентов, получавших обычную лекарственную форму этого антибиотика.

Гризеофульвин токсичен и часто вызывает побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, тяжесть в желудке, боли в животе, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, желтуха, гепатит.
- **Со стороны нервной системы**: головная боль, головокружение, бессонница, усталость, дезориентация, нарушение координации, парестезии, периферические невриты.
- **Со стороны системы крови**: лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз (требуется контроль гемограммы), реже лейкоцитоз, эозинофилия.
- **Со стороны кожи**: фотодерматоз.
- **Аллергические реакции**: макулопапулезная или уртикарная сыпь, зуд, ангионевротический отек, волчаночно-подобный синдром, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.
- **Другие эффекты**: кандидоз полости рта, антабусоподобные реакции.

Противопоказания

Абсолютным противопоказанием является гиперчувствительность. (Данные о перекрестной аллергии в группе полиенов отсутствуют, у гризеофульвина возможна перекрестная аллергия с пенициллинами.) Леворин противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, беременности. Микогептин противопоказан при нарушении функции печени или почек, острых желудочно-кишечных заболеваниях негрибковой этиологии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, беременности, кормлении грудью. Относительными противопоказаниями к назначению амфотерицина В являются почечная или печеночная недостаточность, гломерулонефрит, амилоидоз, активный гепатит, цирроз печени, угнетение костномозгового кроветворения, сахарный диабет. Гризеофульвин противопоказан при выраженной лейкопении, системных заболеваниях крови, злокачественных новообразованиях, порфирии, системной красной волчанке, нарушениях мозгового кровообращения, почечно-печеночной недостаточности, беременности, кормлении грудью и детям до 1 года.

Предостережения

При использовании амфотерицина В на всех стадиях беременности, а также при кормлении грудью неблагоприятных эффектов не описано. Гризеофульвин обла-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 157

дает эмбриотоксическим и тератогенным эффектом.

У людей пожилого возраста, пациентов с заболеваниями печени или почек риск токсических эффектов амфотерицина В и гризеофульвина повышен. Амфотерицина В разводится в 5% р-ре глюкозы, что следует учитывать у больных сахарным диабетом.

При лечении гризеофульвином нельзя употреблять алкоголь и подвергаться солнечному облучению. Гризеофульвин не следует назначать амбулаторно водителям всех видов транспорта и лицам, занятым на высотных работах.

Взаимодействия

Амфотерицин В (стандартный и липосомальный) фармацевтически несовместим с солевыми р-рами и гепарином. При сочетании амфотерицина В с миконазолом или кетоконазолом отмечается антагонизм, с флуцитозтном — синергизм противогрибкового действия. При одновременном применении амфотерицина В с рифампицином, тетрациклинами или нитрофуранами противогрибковое действие усиливается, с миелотоксичными препаратами — возрастает риск развития анемии и лейкопении, с нефротоксичными ЛС (аминогликозидами, циклоспорином и др.) — повышается вероятность тяжелого нарушения функции почек, с антикоагулянтами — возрастает риск геморрагий, с теофиллином и сульфаниламидами — удлиняется их $T_{1/2}$, с диуретиками и глюкокортикоидами — усиливается выраженность гипокалиемии и гипомагниемии, что приводит к повышению токсичности сердечных гликозидов и кураreподобных миорелаксантов. Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. циметидин, НПВС, антидепрессанты) замедляют биотрансформацию, повышают концентрацию в крови и токсичность амфотерицина В. Гризеофульвин является индуктором микросомальных ферментов печени, поэтому ускоряет метаболизм и ослабляет действие непрямых антикоагулянтов, теофиллина, циклоспорина, пероральных противодиабетических препаратов, эстрогеносодержащих оральных контрацептивов, потенцирует действие алкоголя. Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин и др.) могут ускорять биотрансформацию амфотерицина В и гризеофульвина и ослаблять их противогрибковый эффект.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 158

Азолы

Указатель описаний ЛС

Бифоназол 638
Бутоконазол
Вориконазол
Димазол**
Изоконазол 662
Итраконазол 675
Орунит 724
Румикоз 743
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Миконазол
Оксиконазол
Сульконазол*
Тероконазол*
Тиоконазол**
Фентиконазол*
Флуконазол 770
Медофлюкон 703
Фторконазол*
Эконазол

Азолы включают синтетические антимикотики для системного и местного применения. Они подразделяются на имидазолы 3 поколений и триазолы *(см. классификацию «Противогрибковые антибиотики»)*. Имидазолы имеют в химической структуре 1 пятичленный гетероцикл. К имидазолам I поколения относятся препараты для местного применения 2—3 р/день в течение 2—6 нед (клотримазол, миконазол, изоконазол, бифоназол, амиказол), к имидазолам II поколения — препараты для местного применения 1—3 р/день в течение 3—14 дней (эконазол, тиоконазол, бутоконазол, фентиконазол), к имидазолам III поколения — препараты как для местного (оксиконазол, сульконазол), так и для системного применения (кетоконазол) 1 р/день. Триазолы содержат 1 пятичленный гетероцикл с 3 атомами азота и предназначены для системного (флуконазол, итраконазол, вориконазол) или местного (терконазол, фторконазол) применения.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Азолы обладают фунгистатическим эффектом. Они подавляют синтез эргостерина клеточной мембраны грибков на уровне образования диметилэргостатриенола из ланостерина путем ингибирования зависимой от цитохрома Р450 реакции C_{14}-α-диметиляции **(рис. 9.1)**. Этот путь биосинтеза стеролов характерен только для грибов. За счет более высокого сродства к ферменту, катализирующему синтез эргостерина у грибков, чем к ферменту, катализирующему синтез холестерина у человека, селективность действия триазолов на грибковые клетки значительно выше (для флуконазола — в 10 000 раз), чем на клетки млекопитающих. Наибольшей избирательностью обладает флуконазол. При очень высоких концентрациях азолов, редко достигаемых при лечении системными препаратами, тяжелые повреждения мембраны приводят к фунгицидному эффекту. В фунгицидных концентрациях (при местном применении) азолы взаимодействуют с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что ведет к гибели грибковой клетки, находящейся на стадии пролиферации.

Итраконазол после вориконазола имеет самый широкий спектр действия среди всех пероральных анти-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 159

микотиков. Он принципиально отличается от других азолов (за исключением вориконазола) наличием активности в отношении плесневых грибов *Aspergillus* spp. (МПК 0,5—10 мкг/мл). К интраконазолу также чувствительны основные возбудители кандидоза *(C. albicans, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. tropicalis)* (МПК 0,1—5 мкг/мл), дерматофитий (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) (МПК 0,1—1 мкг/мл), разноцветного, или отрубевидного, лишая *(Malassezia furfur,* или *Pityrosporum ovale, Pityrosporum orbiculare)*, подкожных микозов *(Sporotrix schensckii)*, глубоких микозов *(Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Coccidiodes immitis, Paracoccidiodes brasiliensis, Histoplasma capsulatum)*, а также *Cladosporium carrionii*, *Pseudallescheria boydii, Fusarium* spp., *Fonsecaea* spp., *Penicillium marneffei.* К нему часто резистентны *C. krusei* и *C. glabrata.* Возможна перекрестная резистентность ко всем азолам. Высокочувствительными к итраконазолу считаются штаммы *Candida* spp., имеющие МПК до 0,125 мкг/мл, штаммами с промежуточной чувствительностью — МПК 0,25—0,5 мкг/мл, устойчивыми — МПК выше 1 мкг/мл.

Вориконазол имеет спектр действия, сходный с таковым у итраконазола, но отличается наличием высокой активности в отношении *C. krusei* и *C. glabrata*, большей эффективностью против *Pseudallescheria boydii*, *Fusarium* spp.

Флуконазол оказывает фунгистатическое действие в отношении *Candida albicans, ряда* штаммов *Candida nonalbicans (C. guilliermondii, C. pseudotropicalis, C. torulopsis, C. kefyr, C. stellatoidea)* (МПК около 1 мкг/мл), дерматофитов (*Microsporum* spp., *Trichophyton* spp.) (МПК более 5 мкг/мл), разноцветного, или отрубевидного, лишая (*Malassezia furfur*, или *Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare*), а также возбудителей глубоких микозов *(Cryptococcus neoformans, Coccidiodes immitis, Pseudallescheria boydii).* Менее чувствительны *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidiodes brasiliensis*, *Sporotrix schensckii. Aspergillus* spp. и *C. krusei* обладают природной устойчивостью к флуконазолу. Большинство штаммов *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* также резистентны к препарату. Изредка у больных СПИДом, получающих длительную терапию, наблюдается приобретенная устойчивость *Cryptococcus neoformans.* Активность флуконазола в отношении плесневых грибов меньше, чем в отношении дрожжевых. Высокочувствительными к флуконазолу считаются штаммы, имеющие МПК до 8 мкг/материал; штаммами с промежуточной чувствительностью — МПК 16—32 мкг/материал; устойчивыми — МПК 32—64 кг/мл и выше.

Кетоконазол по спектру действия близок к итраконазолу, но не влияет на аспергиллы. МПК кетоконазола в отношении дерматофитов составляет 0,1—0,2 мкг/мл, для *Candida albicans* — 0,5 мкг/мл. Для *Candida* spp. под чувствительностью к кетоконазолу подразумевают МПК менее 8 мкг/мл, под устойчивостью — превышающие 16 мкг/мл. Многие плесневые грибы — возбудители недерматофитного онихомикоза — устойчивы к кетоконазолу. Изредка встречаются штаммы *Candida albicans*, устойчивые к кетоконазолу. Препарат умеренно активен в отношении стафилококков и стрептококков.

Сравнительные данные о чувствительности основных видов грибов рода Кандида к системным антимикотикам приведены в **таблице 9.4**.

Азолы, применяемые местно, активны преимущественно в отношении кандид, плесневых грибов *(Aspergillus ferrus, Scopulariopsis brevicaulis)*, дерматофитов (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), возбудителя разноцветного, или отрубевидного, лишая, а также некоторых грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и коринебактерий — возбудителей эритразмы *(Corynebacterium minutissimum).* Клотримазол обладает умеренно выраженным действием и на некоторые анаэробы (бактероиды, гарднереллы) и трихомонады. МПК бифоназола в отношении *C. minutissimum* составляет 0,5—2 мкг/мл, в отно-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 160

Таблица 9.4. Чувствительность Candida spp. к системным антимикотикам на основе стандартов NCCLS [Sutton et al., 1998]

Вид	Амфотерицин В		Флуконазол		Итраконазол		Кетоконазол	
Candida	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов	МПК, мкг/мл	% чувствительных штаммов
C. albicans	≤ 0,03—1	100	≤ 0,125—64	81	≤ 0,015—8	86	≤ 0,03—16	91
C. ciferrii	0,5	100	64	0	0,125	100	—	—
C. glabrata	≤ 0,03—4	99	≤ 0,125—64	85	≤ 0,015—8	52	0,06—8	99
C. guilliermondii	0,06—1	100	≤ 0,125—64	92	0,125—2	80	0,06—0,5	100
C. kefir	0,06	100	0,5-2	100	0,06	100	—	—
C. krusei	0,125—4	82	16-64	50	0,125—8	85	0,5—16	96
C. lipolitica	0,25—2	33	8—32	100	2	0	—	—
C. lusitaniae	0,06—2	96	0,25—64	97	0,03—1	95	≤ 0,03—0,5	100
C. parapsilosis	≤ 0,03—2	99	0,25—64	97	0,015—8	99	≤ 0,03—1	100
C. rugosa	0,125—2	54	0,5—32	100	≤ 0,015—0,06	100	0,06—0,5	100
C. tropicalis	≤ 0,03—1	100	0,25—64	59	≤ 0,015—8	77	0,03—8	100
C. zeylanoides	0,06—0,5	100	2—64	75	≤ 0,015—0,06	100	0,06	100

шении грамположительных кокков, за исключением энтерококка, — 4—16 мкг/мл.

Все азолы неактивны в отношении зигомицетов (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), а также *Rhodotorula* spp. и *Trichoderma* spp.

Фармакокинетика

Азолы при наружном применении создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и дерме, которые превосходят МПК основных патогенных грибов. Дольше всего поддерживается терапевтическая концентрация бифоназола, период полувыведения которого из кожи составляет 19—32 ч. Системная абсорбция через кожу минимальна (при нанесении бифоназола на здоровую кожу — 0,6—0,8%, на воспаленную кожу — 2—4%). При вагинальном применении клотримазола абсорбция составляет 3—10%. Менее 1% эконазола экскретируется с мочой и желчью.

Миконазол может применяться не только местно, но также внутрь и в/в капельно. На 93% он связывается с белками плазмы. Распределяется преимущественно в соединительной ткани, проникает через синовиальные оболочки. В клетчатку глаза и через ГЭБ проходит плохо. Терапевтическая концентрация в крови поддерживается 4—6 ч. $T_{1/2}$ — 24 ч. Метаболизируется микросомальными ферментами печени, подвергаясь окислительному дезалкилированию.

Флуконазол, в отличие от других пероральных антимикотиков, является гидрофильным соединением. Кетоконазол и итраконазол применяются наружно или внутрь, флуконазол и вориконазол — внутрь или в/в. Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. Под действием соляной кислоты желудка кетоконазол и итраконазол переходят в хорошо растворимые гидрохлориды. Пища уменьшает всасывание кетоконазола, но не влияет на абсорбцию флуконазола. Фармакокинетика флуконазола при приеме внутрь и в/в введении сходная. При приеме внутрь биодоступность кетоконазола 75%, вориконазола — 96%, флуконазола — 80—90% и выше, итраконазола — вариабельная (в среднем 70%): в капсулах — от 40—55% (натощак) до 90—100% (с пищей), в р-ре — от 55% (с пищей)

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 161

до 90—100% (натощак). Итраконазол на 85% подвергается биотрансформации первого прохождения в печени. Основной из более чем 30 его метаболитов, гидроксиитраконазол является активным, его уровень в плазме превосходит концентрацию итраконазола. Максимальная концентрация флуконазола в крови достигается через 0,5—2 ч, итраконазола и кетоконазола — через 2—4 ч, вориконазола — через 1—2 ч. Максимальная концентрация флуконазола после приема 50 мг составляет 1 мкг/мл, 100 мг — 1,9—2 мкг/мл, 150 мг — 2,44—3,58 мкг/мл, 400 мг — 6,7 мкг/мл. Максимальная концентрация после приема 100, 200 и 400 мг итраконазола в капсулах составляет 0,1—0,2 (в среднем 0,127) мкг/мл, 0,25—1 (в среднем 0,272) мкг/мл и 1,2 мкг/мл, соответственно. После приема 100, 200 и 400 мг кетоконазола она составляет 1,6 мкг/мл, 1,7—4,5 мкг/мл (в среднем 3 мкг/мл) и 5—6 мкг/мл. Максимальная концентрация после приема 100 мг вориконазола составляет 3,1—4,8 мкг/мл. Концентрация препаратов в крови прямо пропорциональна принятой дозе.

Равновесная концентрация кетоконазола устанавливается на 3—4-й день, флуконазола — к 4—7-му дню при ежедневном приеме 1 р/сут. При использовании в 1-й день двойной дозы равновесная концентрация флуконазола достигается ко 2-му дню. Равновесная концентрация итраконазола устанавливается через 1—2 нед и составляет при приеме 100 мг/сут 0,4 мкг/мл, 200 мг/сут — 1,1 мкг/мл, 400 мг/сут — 2 мкг/мл. Вориконазол отличается нелинейной фармакокинетикой — при удвоении дозы AUC увеличивается в 4 раза. Связь с белками плазмы флуконазола — 10—12%, итраконазола и кетоконазола — 99%, вориконазола — 58%. Флуконазол, вориконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме. Объем распределения кетоконазола — 0,3—0,4 л, флуконазола — 5,6—6,4 л, вориконазола — 4,6 л.

Концентрации флуконазола в слюне, мокроте, суставной и перитонеальной жидкостях, вагинальном секрете, грудном молоке аналогичны таковым в плазме крови, в большинстве тканей — составляют около 50% плазменного уровня. Концентрация флуконазола в ликворе составляет 50—90% (в среднем 70—80%) от уровня в плазме крови, при менингите — от 52 до 85—93%. Флуконазол проникает и через гематоофтальмический барьер. Все азолы проходят через плаценту, выделяются с грудным молоком, причем флуконазол — в наиболее высокой концентрации, близкой к уровню в плазме крови. В роговом слое кожи, эпидермисе, дерме, потовой жидкости и моче концентрации флуконазола достигают значений, в 10 раз превышающих уровень в плазме крови. Концентрация флуконазола в роговом слое кожи через неделю после приема 150 мг составляет 23,4 мкг/г, через неделю после приема 2-ой такой же дозы — 71 мкг/г, а после 12-дневного применения в дозе 50 мг 1 р/сут — 73 мкг/г. Уже в 1-е сут лечения в дистальной части ногтевой пластинки флуконазол обнаруживается в концентрации 1,3 мкг/г. Концентрация его в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 р/нед составляет 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях. По окончании 6—12 мес лечения она достигает 8,5 мкг/г. Препарат определяется в ногтях в течение 6 мес после завершения терапии: через 3 мес в концентрации 1,7 мкг/г, через 6 мес — 1,4 мкг/г.

Итраконазол, будучи высоколипофильным соединением, распределяется преимущественно в органах и тканях с большим содержанием жира: в печени, почках, большом сальнике. В легких, желудке, печени, селезенке, почках, скелетных мышцах и костях уровень итраконазола в 2—3 раза превышает сывороточный. В тканях наружных половых органов и воспалительных экссудатах его концентрация в 7 раз выше, чем в плазме крови. В то же время в водные среды — слюну, внутриглазную и спинномозговую жидкости — итраконазол почти не проникает. Однако он накапливается в коже, в т.ч. в эпидермисе и ногтях (в концентрациях, в 4 раза превышающих сывороточные), через сутки обнаруживается в секрете по-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 162

товых желез. На 4-й день лечения концентрация антимикотика в кожном сале превышает плазменные в 5—10 раз. Итраконазол появляется в дистальной части ногтевой пластинки через неделю с начала приема. Попав в ногти, он не возвращается в системный кровоток. Концентрация антимикотика в ногте повышается в ходе лечения и при увеличении дозы со 100 до 200 мг/сут возрастает в 10 раз. При 3-месячном лечении в ногтях стоп она составляет 10 мкг/г через 2 мес после отмены, 0,67 мкг/г — через 6 мес, а с 10-го мес уже не определяется. Эффективные концентрации в коже сохраняются в течение 2—4 нед после отмены препарата.

Концентрация кетоконазола в эпидермисе при дозе 200 мг/сут составляет 3 мкг/г, при дозе 600 мг/сут — 5 мкг/г. В коже и секрете потовых желез обнаруживается через 1 ч после приема. В ногти препарат проникает через матрикс и ногтевое ложе, его можно обнаружить на 11-й день с начала лечения. Фунгицидные концентрации кетоконазола в слизистой оболочке влагалища создаются на 3—4-й день. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ (концентрация в ликворе составляет 2—7% сывороточной).

$T_{1/2}$ флуконазола — 20—35 ч (в среднем 27—30 ч), итраконазола — двухфазный (конечная фаза — 20—45 ч, в среднем 30—40 ч), кетоконазола — от 2—4 ч (начальная фаза) до 6—10 ч (конечная фаза). Итраконазол метаболизируется в печени, выводится с желчью (3—18% — в неизмененном виде). С мочой экскретируется 35—40% метаболитов итраконазола и 0,03% неизмененного препарата. Кетоконазол также подвергается биотрансформации в печени (оксислительному дезоксилированию, ароматическому гидроксилированию), но выводится на 70% с мочой (преимущественно в виде метаболитов, 5% — в неизмененном виде). $T_{1/2}$ этих препаратов при почечной недостаточности не меняется. Вориконазол выводится с мочой и желчью. Флуконазол лишь частично подвергается биотрансформации в печени. Экскретируется почками, на 70—90% — в неизмененном виде. Концентрация в моче более 100 мкг/мл. Клиренс кетоконазола 2 мл/мин/кг. Клиренс флуконазола высокий и пропорционален клиренсу креатинина. При почечной недостаточности его $T_{1/2}$ может возрастать до 3—4 сут. Концентрация флуконазола в плазме крови может быть уменьшена с помощью диализа (на 50% в течение 3 ч). Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе.

Место в терапии

Показания к назначению азолов местного действия:

- кандидоз кожи, кандидозная паронихия;
- дерматофитии (эпидермофития и трихофития гладкой кожи, кистей и стоп, микроспория, фавус, онихомикоз);
- отрубевидный (разноцветный) лишай;
- эритразма;
- себорейный дерматит;
- кандидоз полости рта и глотки;
- кандидозные вульвит, вульвовагинит, баланит;
- трихомониаз.

Показания к назначению азолов системного действия:

- кандидоз кожи, включая интертригинозный кандидоз (дрожжевую опрелость кожных складок и паховой области);
- онихомикоз, кандидозная паронихия;
- кератомикозы (отрубевидный лишай, трихоспороз);
- дерматофитии, включая поверхностную трихофитию гладкой кожи лица, туловища и волосистой части головы, инфильтративно-нагноительную трихофитию, эпидермофитию паховой области и стоп, микроспорию;
- субкутанные микозы (споротрихоз, хромомикоз);
- псевдоаллешериоз;
- кандидозный вульвовагинит, кольпит и баланопостит;
- кандидоз слизистых оболочек полости рта, глотки, пищевода и кишечника;
- системный (генерализованный) кандидоз, в том числе кандидемия, диссеми-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 163

нированный, висцеральный кандидоз (кандидозные миокардит, эндокардит, бронхит, пневмония, перитонит, кандидоз мочевыводящих путей);
- глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз и бластомикоз;
- криптококкоз (кожи, легких и других органов), криптококковый менингит;
- профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированными органами и злокачественными новообразованиями.

Показанием к назначению итраконазола является также аспергиллез, при котором его эффективность равняется 75%, а также феогифомикоз. При системной терапии итраконазолом онихомикозов клинико-микологическое излечение наблюдается в 87—90% случаев (у 85—100% больных с онихомикозами кистей и у 73—98% — с онихомикозами стоп). При приеме итраконазола в течение 1 нед выздоровление наблюдается у 85% больных микозами стоп. Отмечена высокая эффективность итраконазола и при лечении офтальмомикозов. При лечении итраконазолом больных подкожными микозами выздоровление наблюдается в 97% случаев споротрихоза и в 75% случаев хромомикоза. Эффективность у пациентов с глубокими микозами составляет 96% при паракокцидиомикозе, 76% — при гистоплазмозе. Итраконазол излечивает 64% случаев лейшманиоза.

Вориконазол показан, главным образом, при системных аспергиллезе и кандидозе, фузариозе и псевдоаллешериозе. Применяется также при эмпирической противогрибковой терапии.

Флуконазол — наиболее эффективный препарат при кандидозе любой локализации. Он применяется внутрь или в/в 1 р/сут. Продолжительность лечения флуконазолом при кандидозе кожи — 2—6 нед, при орофарингеальном кандидозе — 7—14 дней, при кандидозе другой локализации (кандидурии, кандидозном эзофагите и неинвазивном бронхо-легочном кандидозе) — 14—30 дней, при онихомикозе — 3—6 мес при поражении ногтей пальцев рук и 6—12 мес — при поражении ногтей пальцев ног (до замещения инфицированного ногтя), при кандидозном баланопостите или вагинальном кандидозе — однократно, при кандидозном вульвовагините — до 7 дней, при хроническом рецидивирующем (3—4 р/год или чаще) кандидозном вульвовагините 3—4 приема с 3—7-дневными интервалами, иногда до 12 раз с месячными интервалами, при кандидемии, диссеминированном кандидозе — 7—14 дней и более, при глубоких эндемических микозах — до 2 лет: 11—24 мес при кокцидиомикозе, 2—17 мес — при паракокцидиомикозе, 1—16 мес — при споротрихозе, 3—17 мес — при гистоплазмозе, при криптококковом менингите — до 6—8 нед, при криптококковых инфекциях другой локализации — 7—14 дней. Для профилактики грибковых инфекций флуконазол назначается на протяжении всего периода антибактериальной, глюкокортикостероидной, цитостатической или лучевой терапии. Клиническая эффективность флуконазола составляет при грибковых поражениях слизистых оболочек, кожи и ее придатков — 83—100%, при урогенитальном кандидозе — 74—83,4%, при кандидозном бронхите — 74,7%, при кандидозной пневмонии — 66,7%, при кандидемии — 64—70%, при генерализованном кандидозе у детей — 60—80%, при локальных кандидозах у детей (стоматит, гингивит, эзофагит, вульвовагинит, кандидоз кишечника) — 90%.

Кетоконазол ввиду высокой токсичности (гепатотоксичности) в настоящее время в значительной степени утратил свое значение как системный антимикотик и используется чаще местно. Внутрь кетоконазол назначается при кандидозах кожи и дерматофитиях на 2—8 нед, при онихомикозах кистей — на 4—6 мес, при онихомикозах стоп — на 8—18 мес, при кандидозе полости рта, ЖКТ и мочеполовой системы — на 4—6 нед, при глубоких микозах — в течение нескольких месяцев. При пероральном приеме кетоконазола его клиническая эффективность состав-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 164

ляет при кандидозе кожи — 25—52%, при дерматофитиях — 55—80%, при онихомикозах — 50—55%, при кандидозном вагините — 90%, при гистоплазмозе — 52%, при паракокцидиомикозе — 80%.

Миконазол внутрь назначается при кандидозе полости рта, глотки, ЖКТ. В/в или интратекально он в настоящее время практически не используется в связи с наличием малотоксичного флуконазола, высокоэффективного при пероральном и парентеральном применении.

Основным препаратом для местного (наружного или интравагинального) применения остается **клотримазол**.

Переносимость, побочные эффекты

Среди азолов системного действия наименее токсичным является **флуконазол**. Он хорошо переносится, не влияет на обмен стероидов, но иногда может вызывать следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: нарушение аппетита, боли в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, запор, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, холестаз.
- **Со стороны нервной системы в редких случаях**: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, нарушение сознания, зрения, галлюцинации, парестезии, тремор, судороги.
- **Со стороны системы кроветворения**: у отдельных больных — гипопластическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- **Другие нежелательные эффекты**: аллергические реакции, кожная сыпь, зуд, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Тяжелые реакции иногда возможны у больных СПИД и онкологических больных: гепатотоксический, нефротоксический и миелотоксический эффекты, синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Итраконазол и **кетоконазол**, помимо перечисленных для флуконазола побочных эффектов, могут вызывать гиперкреатининемию, оказывать выраженное гепатотоксическое действие (требуется ежемесячный контроль активности трансаминаз), снижать биосинтез глюкокортикоидов и половых гормонов, что проявляется у мужчин гинекомастией, олигоспермией, снижением либидо, импотенцией, а у женщин — нарушением менструального цикла. Так, при пероральном применении кетоконазола бессимптомное повышение активности трансаминаз наблюдается в 5—10% случаев, гепатит — в 0,1% случаев. Факторами риска возникновения гепатита являются предшествующее заболевание печени, прием гепатотоксичных лекарств, длительное применение препарата. К снижению уровня тестостерона в крови кетоконазол приводит при дозе 800 мг/сут. Итраконазол, кроме того, может вызывать застойную сердечную недостаточность, повышение АД, отеки, гипокалиемию и желудочковую аритмию.

Миконазол при приеме внутрь может вызывать тошноту, диарею, аллергические реакции, при в/в введении — тромбофлебиты, озноб, ринит, кожную сыпь, анорексию, тошноту, диарею, тахикардию, аритмии, гиперлипидемию, повышение агрегации эритроцитов, аллергические реакции.

При наружном применении азолов в 5% случаев появляется сыпь, зуд, жжение, гиперемия, шелушение кожи, в редких случаях может развиться контактный дерматит.

При интравагинальном применении азолы могут вызывать зуд, жжение, гиперемию и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания.

Противопоказания

Азолы местного действия противопоказаны в I триместре беременности и при аллергии к ним. Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют. Азолы системного действия противопоказаны в следующих случаях:

- гиперчувствительность;
- тяжелые нарушения функции печени (для итраконазола и кетоконазола);

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 165

- беременность (для итраконазола, вориконазола и кетоконазола);
- кормление грудью;
- детский возраст (для итраконазола).

Предостережения

При лечении азолами местного действия следует избегать попадания их в глаза.

При лечении азолами системного действия должно быть исключено употребление алкоголя.

Специального подбора доз флуконазола для пациентов пожилого возраста не требуется, если не угнетена функция почек (клиренс креатинина менее 40—50 мл/мин).

У больных с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования флуконазола в зависимости от клиренса эндогенного креатинина (при клиренсе креатинина 50 мл/мин доза не меняется, при 11—50 мл/мин доза уменьшается вдвое). При наружном применении и однократном приеме внутрь коррекции дозы не требуется.

Как показали опыты на животных и клинические исследования на 625 беременных женщинах, курсовое применение флуконазола в I триместре беременности и на более поздних сроках в дозе 150 мг/сут не вызывает увеличения частоты врожденных дефектов развития, гипотрофии плода и преждевременных родов. В противоположность этому кетоконазол и флуцитозин проявили эмбриотоксичность и тератогенность. Тем не менее следует избегать применения флуконазола у беременных женщин, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода.

Взаимодействия

Амфотерицин В, нистатин, натамицин снижают эффективность азолов при местном применении.

Антациды, М-холиноблокаторы, H_2-гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность итраконазола и кетоконазола, так как понижают кислотность в желудке и препятствуют превращению азолов в растворимые формы. Всасывание азолов в кишечнике уменьшают также адсорбенты и обволакивающие средства. Кетоконазол снижает абсорбцию рифампицина. Рифампицин и изониазид ускоряют биотрансформацию азолов в печени, понижают их уровни в плазме крови и уменьшают эффективность лечения (рифампицин уменьшает $T_{1/2}$ флуконазола на 20%, AUC — на 25%). Карбамазепин и фенитоин снижают концентрацию итраконазола в крови. Гидрохлортиазид повышает на 40% концентрацию флуконазола в плазме крови. Сочетание итраконазола со статинами сопровождается повышением их концентрации в крови с возможным развитием рабдомиолиза. Ингибиторы цитохрома Р450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут угнетать метаболизм итраконазола и кетоконазола и повышать их сывороточные концентрации. Кетоконазол в сочетании с алкоголем может вызывать дисульфирамоподобные реакции. Кетоконазол, итраконазол и в меньшей степени флуконазол являются ингибиторами цитохрома Р450, поэтому могут нарушать метаболизм в печени следующих лекарств:

- пероральных гипогликемизирующих средств (производных сульфанилмочевины) с возможным развитием гипогликемии;
- непрямых антикоагулянтов с усилением их действия, удлинением протромбинового времени (при приеме флуконазола — на 12%) и повышением риска кровотечений;
- циклоспорина и дигоксина (при назначении итраконазола или кетоконазола доза циклоспорина должна быть снижена вдвое);
- еофиллина, фенитоина, зидовудина, рифампицина и рифабутина (флуконазол);
- мидазолама, триазолама, антагонистов кальция из группы производных

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 166

дигидропиридина, винкристина (итраконазол);
- хлордиазепоксида, метилпреднизолона (кетоконазол);
- пероральных контрацептивов левоноргестрела и этинилэстрадиола (высокие дозы флуконазола вызывают увеличение AUC этих лекарств);
- терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина, пимозида с повышением их концентрации в крови, что может сопровождаться удлинением интервала QT на ЭКГ с развитием тяжелых желудочковых аритмий (сочетания азолов системного действия с этими препаратами недопустимы).

Между кетоконазолом, миконазолом и амфотерицином В отмечается антагонизм действия.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 167

Перспективы профилактики и лечения грибковых инфекций: новый отечественный препарат итраконазола (Орунит)

Грибковые инфекции занимают значительное место в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран. В последние 2 десятилетия наблюдается их значительный рост. Грибы рода *Candida* вышли на 6-е место среди всех возбудителей нозокомиальных инфекций. Частота летальных исходов при диссеминированном кандидозе достигает 40—50%. При инфекциях, вызванных некоторыми плесневыми грибами, например *Aspergillus*, *Fusarium* или *Trichosporon*, риск смерти еще выше — у больных с нейтропенией летальность достигает 90—100%.

Важной вехой в борьбе с микозами явилось внедрение в медицинскую практику противогрибковых средств из группы триазолов, в частности итраконазола. Среди антимикотиков для приема внутрь итраконазол обладает самым широким спектром действия, включающим дерматофиты (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжевые (*Candida* spp.), дрожжеподобные и плесневые (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis* и др.) грибы и возбудители эндемичных микозов. Препарат проявляет высокую активность в отношении наиболее распространенных возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и пр.). В отличие от флуконазола он активен и в отношении *Aspergillus* spp. Итраконазол также значительно превосходит флуконазол по эффективности *in vitro* в отношении возбудителей эндемичных микозов, таких, как *H. capsulatum*, *S. schenkii* и *B. dermatitidis*.

Препарат обладает рядом благоприятных фармакокинетических свойств, способствующих проявлению его клинической эффективности. В частности, он способен избирательно накапливаться в кератинизированных тканях, включая волосы и ногти, где его терапевтические концентрации поддерживаются на протяжении 4 нед после окончания приема. Он кумулируется и в других тканях, наиболее предрасположенных к грибковому поражению, например в тканях легких и генитального тракта, где концентрации препарата почти в 7 раз превышают таковые в плазме крови. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные.

Препарат имеет длительный период полувыведения, составляющий 20—30 ч, а при повторном применении достигающий 40 ч и более, что позволяет поддерживать терапевтические концентрации при однократном приеме в сутки.

От более старых представителей азолов, например кетоконазола, итраконазол выгодно отличается более широким спектром действия и значительно меньшей токсичностью. К достоинствам итраконазола относится и редкое развитие устойчивости микроорганизмов к нему.

Итраконазол был первым препаратом, разрешенным для лечения тяжелых грибковых заболеваний у пациентов со сниженным иммунным ответом, например у больных СПИДом.

В последнее время большое внимание уделяется профилактическому применению противогрибковых средств у больных с нейтропенией и при хирургических вмешательствах по поводу трансплантации органов и тканей. По способности

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 168

предотвращать развитие колонизации грибами рода *Candida* у больных с нейтропенией итраконазол значительно превосходит амфотерицин В. Он также является эффективным и хорошо переносимым средством для профилактики микозов у больных с хронической грануломатозной болезнью и у больных с опухолями, получающих химиотерапию. В двойном слепом рандомизированном исследовании показано, что под влиянием итраконазола количество эпизодов грибковых инфекций у пациентов, получавших химиотерапию, снижалось с 12,8 до 3,8%.

Таким образом, данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что итраконазол является эффективным средством для профилактики и лечения разнообразных грибковых инфекций у разных категорий больных. Клиническое значение итраконазола будет постоянно увеличиваться в связи с прогнозируемым ростом распространенности грибковых заболеваний.

К сожалению, использование итраконазола ограничивают финансовые факторы. Стоимость лечения оригинальным препаратом итраконазола часто неприемлема не только для пациентов, но и для крупных медицинских учреждений и государственной системы здравоохранения в целом. Единственным способом снижения стоимости лечения является внедрение в медицинскую практику качественных генерических препаратов. Политика стимулирования на государственном уровне применения качественных генериков отлично зарекомендовала себя в ряде экономически процветающих стран. Ее активно поддерживают и ведущие эксперты в области рационального применения ЛС, включая экспертов ВОЗ и организации Management Sciences for Health (США). Причем предпочтение рекомендуется отдавать генерикам отечественного производства.

Мировой опыт показывает, что гарантией терапевтической эквивалентности (одинаковой степени эффективности и безопасности) генерика оригинальному препарату являются доказательства их фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, полученные в корректно проведенных исследованиях. Под фармацевтической эквивалентностью подразумевается равное содержание действующего вещества в генерическом и оригинальном препаратах и соответствие их производства действующим стандартам. Биоэквивалентность можно определить как идентичность двух фармацевтически эквивалентных ЛС по основным фармакокинетическим параметрам, включающим степень и скорость всасывания, время достижения и уровень максимальной концентрации в крови, характер распределения в тканях и жидкостях организма, тип и скорость экскреции и ряд других параметров. Генерик считается биоэквивалентным оригинальному препарату в том случае, если его фармакокинетическая кривая, определенная в исследовании на здоровых добровольцах, не более, чем на 15—20% отличается от таковой оригинального препарата.

В настоящее в России разработан препарат итраконазола (**Орунит**, ФП «Оболенское»), отвечающий всем вышеперечисленным требованиям. Исследование на биоэквивалентность с оригинальным препаратом Орунгал (Janssen Pharmaceutica, Бельгия), проведенное у 18 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РФ, позволило сделать заключение о том, что сравниваемые препараты в капсулах по 100 г являются биоэквивалентными. Таким образом, на российском фармацевтическом рынке появляется новый отечественный препарат итраконазола, который позволит снизить стоимость лечения и, таким образом, расширить возможности медицинского применения этого терапевтически ценного противогрибкового средства.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 169

Аллиламины

Указатель описаний ЛС

Бутенафин*
Нафтифин 722
Экзодерил 792
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756

К аллиламинам (производные N-метилнафталина) относятся синтетические антимикотики тербинафин, назначаемый внутрь и местно, нафтифин и бутенафин, предназначенные для наружного применения.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Тербинафин обладает широким спектром фунгицидного или фунгистатического действия в отношении дерматофитов, плесневых, дрожжевых, дрожжеподобных и некоторых диморфных грибов. Тербинафин оказывает фунгицидное действие *(см. ниже «Спектр фунгицидного действия тербинафина»)* на дерматофиты (МПК 0,06 мкг/мл) родов *Trichophyton* spp. *(T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, T. schoenleinii, T. verrucosum, T. violaceum)*, *Microsporum* spp. *(M. canis, M. versicolor, M. gypseum)* и *Epidermophyton (E. floccosum)*, дрожжеподобные грибки рода *Candida* spp. (в основном *C. albicans*), *Aspergillus* spp., возбудители разноцветного, или отрубевидного, лишая (*Malassezia furfur*, или *Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare*), подкожных микозов *(Sporotrix schensckii)* и глубоких микозов *(Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum)*. Тербинафин действует также на некоторые простейшие (лейшмании и трипаносомы). Несмотря на такой широкий спектр противогрибковой активности аллиламинов *in vitro*, клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов (грибковых заболеваний кожи и ее придатков).

Нафтифин также действует на дерматофиты (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. и *Epidermophyton floccosum*), дрожжи (*Candida* spp.), плесневые грибы (*Aspergillus* spp.) *Malassezia furfur*, *Sporotrix schensckii*. Кроме того, обладает антибактериальной активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, оказывает местное противовоспалительное действие, уменьшает зуд. Характеризуется продолжительным действием (в течение суток).

Механизм действия аллиламинов связан с ингибированием скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба **(рис. 9.1)**. Это приводит к подавлению синтеза эргостерина, с чем связан фунгистатический эффект, и внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает разрушение мембраны и гибель грибковой клетки (фунгицидный эффект).

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 170

Спектр фунгицидного действия тербинафина (чувствительные виды):

Trichophyton rubrum	0,003—0,006 МПК, мкг/мл
Trichophyton mentagrophytes	0,003—0,01 МПК, мкг/мл
Trichophyton tonsurans	0,003 МПК, мкг/мл
Trichophyton verrucosum	0,003 МПК, мкг/мл
Trichophyton schoenleinii	0,006 МПК, мкг/мл
Microsporum canis	0,006—0,01 МПК, мкг/мл
Microsporum versicolor	0,003 МПК, мкг/мл
Microsporum gypseum	0,006 МПК, мкг/мл
Epidermophyton floccosum	0,003—0,006 МПК, мкг/мл

Спектр фунгицидного действия тербинафина (умеренно чувствительные виды):

Aspergillus fumigatus	0,01—1,56 МПК, мкг/мл
Sporotrix schenckii	0,1—0,4 МПК, мкг/мл
Candida albicans	25,0—100,0 МПК, мкг/мл (дрожжи); 0,23—0,7 МПК, мкг/мл (мицелий)
Candida parapsilosis	0,8—0,31 МПК, мкг/мл
Pityrosporum ovale	0,2—0,8 МПК, мкг/мл
Pityrosporum orbiculare	0,8 МПК, мкг/мл

Фармакокинетика

Аллиламины обладают высокой липофильностью. При наружном применении они хорошо проникают во все слои кожи, создавая в них концентрации, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов. Системная абсорбция тербинафина при местном применении менее 5%, нафтифина — 3—6%. Всосавшаяся часть нафтифина частично подвергается биотрансформации в печени, экскретируется с мочой (10—50%) и с желчью. $T_{1/2}$ — 2—3 сут.

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Пища в незначительной степени снижает всасывание. Биодоступность 40—80% из-за эффекта первого прохождения через печень. Максимальная концентрация после приема 250 мг составляет 0,97 мкг/мл и достигается через 2 ч. Период полуабсорбции составляет 0,8 ч.

Период полураспределения — 4,6 ч. Равновесная концентрация устанавливается к 10—14-му дню. На 99% связывается с белками плазмы. Не кумулирует. Объем распределения более 200 л. Хорошо проникает в кожу. Диффундирует через дерму и накапливается в липофильном роговом слое кожи, секретируется сальными и частично потовыми железами, в результате чего создаются высокие концентрации в волосяных фолликулах, ногтях. На 2-й день приема суточной дозы концентрация в роговом слое кожи возрастает в 10 раз, на 12-й — в 70 раз. Тербинафин появляется в дистальных частях ногтевой пластинки через 3—18 (в среднем 7,8) нед от начала лечения, иногда через 1—2 нед. Фунгицидные концентрации в коже и ногтях достигаются в течение первых нескольких недель и сохраняются на уровне 0,19—0,28 мкг/г (превышающем МПК для дерматофитов) до 6—9 мес после окончания лечения, но в дистальной части ногтя — только в течение 1—2 мес после отмены. Равновесные концентрации в ногтях составляют 0,25—0,55 мкг/г, при длительном лечении — до 1,01 мкг/г. Скорость диффузии пре-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 171

вышает скорость роста ногтя. Тербинафин проникает во многие ткани и в материнское молоко.

$T_{1/2}$ тербинафина из плазмы — 11—18 ч — возрастает при почечной и печеночной недостаточности. Период полувыведения из тканей 200—400 ч. Подвергается биотрансформации в печени при участии изоферментов цитохрома Р450 с образованием 15 неактивных метаболитов. От 70 до 80% дозы экскретируется с мочой, главным образом в виде метаболитов. Частично выводится через кожу. Общий клиренс снижается при заболеваниях печени и почек.

Место в терапии

Показания:

- дерматофитии (трихофития, эпидермофития, микроспория, руброфития) гладкой кожи, паховой области и стоп, волосистой части головы, онихомикоз;
- кандидоз кожи;
- разноцветный, или отрубевидный, лишай;
- хромомикоз.

Местная терапия онихомикоза показана больным с дистальным, латеральным и дистально-латеральным типом, при площади поражения до 50%, если не затронут матрикс, инфицированы не все ногти, а также при наличии противопоказаний к применению антимикотиков системного действия.

Системная терапия пероральными противогрибковыми препаратами показана больным с множественным поражением ногтей и кожи, с дистально-латеральным типом поражения и вовлечением в процесс матрикса, с проксимальным или тотальным типом, а также при отсутствии эффекта от местной терапии.

При онихомикозе могут использоваться 5 пероральных антимикотиков системного действия: тербинафин, итраконазол, флуконазол, менее эффективны и более токсичны кетоконазол и гризеофульвин. Препаратом выбора является тербинафин, так как он наиболее активен против дерматофитов, вызывающих до 94% онихомикозов.

Курс лечения тербинафином составляет при дерматофитиях и кандидозах кожи — 2—6 нед, при дерматомикозах волосистой части головы — 4 нед, при онихомикозах — 1,5—3 мес (при поражении ногтей пальцев кистей — 1,5 мес, ногтей пальцев стоп — 3 мес, ногтя большого пальца стопы — до 4—6 мес и более). При онихомикозах клинический эффект наблюдается через несколько месяцев после прекращения лечения — после замещения пораженного ногтя.

При применении внутрь тербинафина полное излечение онихомикозов достигается в 93—96% случаев.

При разноцветном (отрубевидном) лишае аллиламины применяются только местно.

Переносимость, побочные эффекты

При накожном применении тербинафина или нафтифина иногда отмечаются зуд, жжение, гиперемия и сухость кожи.

При пероральном приеме тербинафина возможны следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: тяжесть в желудке, боли в животе, нарушение вкуса, анорексия, тошнота, рвота, диарея, редко — холестаз, гепатит, печеночная недостаточность.
- **Со стороны нервной системы**: возбуждение, головная боль, головокружение.
- **Со стороны кроветворной системы**: в редких случаях встречаются нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.
- **Аллергические реакции** наблюдаются редко: кожная сыпь, зуд, крапивница, артралгия, миалгия, в исключительных случаях — синдром Лайелла, синдром Стивенса—Джонсона.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату (данные о перекрестной аллергии отсутствуют).

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 172

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Острые и тяжелые хронические заболевания печени.
- Выраженная почечная недостаточность.

Предостережения

Экспериментальные данные свидетельствуют об отсутствии эмбриотоксического действия тербинафина и влияния его на фертильность. Опыт применения тербинафина у беременных женщин ограничен. Тербинафин не должен назначаться во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Больные с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л) должны получать половину обычной дозы тербинафина.

При развитии выраженных нарушений функции печени тербинафин следует отменить.

Данных о применении тербинафина у детей до 2 лет нет.

У пациентов пожилого возраста при нормальной функции печени и почек коррекции режима дозирования не требуется.

Во время лечения тербинафином не рекомендуется употреблять спиртные напитки.

Следует не допускать попадания аллиламинов для местного применения в глаза, на слизистые оболочки и открытые раны.

Взаимодействия

Тербинафин, в отличие от других системных антимикотиков, мало влияет на цитохром Р450 и поэтому вызывает незначительное снижение или повышение клиренса ЛС, которые метаболизируются через систему цитохрома Р450 (циклоспорин, толбутамид, оральные контрацептивы). В экспериментальных исследованиях выявлено, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый цитохромом-2D6. Эти данные могут быть клинически значимыми для препаратов, которые преимущественно метаболизируются этим ферментом, таких, как трициклические антидепрессанты, β-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы МАО-В. Элиминация тербинафина может быть ускорена препаратами, которые вызывают индукцию микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин) и замедлена препаратами, которые ингибируют эти ферменты, — цитохром Р450 (циметидин, терфенадин). В таких случаях доза тербинафина нуждается в корректировке.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 173

Пиримидины

Указатель описаний ЛС

Флуцитозин**
Циклопирокс
Батрафен 632

К производным пиримидина относятся системный антимикотик флуцитозин (фторированное соединение — 5-флюороцитозин, или 5-фторурацил) и препарат для местного применения циклопирокс.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Пиримидины являются антимикотиками широкого спектра действия. К циклопироксу чувствительны *Trichophyton* spp. *(T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, T. schoenleinii, T. verrucosum, T. violaceum, T. quinckeanum, T. equinum, T. concentricum, T. epilans, T. ferrugineum, T. gallinae, T. soudanense, T. terrestre)*, *Microsporum* spp. *(M. canis, M. versicolor, M. gypseum, M. audoinii, M. langeroni, M. nanum)*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida* spp. *(C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. torulopsis, C. lipolytica, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. guilliermondii, C. brumpti, C. utis, C. viswanthii)*, *Aspergillus* spp. *(A. fumigatus, A. flavus, A. niger)*, *Penicillium (P. chrysogenum, P. notatum)*, *Absidia corymbifera*, *Mucor miehei*, *Paecilomyces varioty*, *Fusarium solani*, *Madurella grisea*, *Madurella mycetomi*, *Allesheria boydii*, *Malassezia furfur*, *Cladosporium (Cladophialophora) carrionii*, *Cladosporium trichoides*, *Philophora* spp. *(Ph. jeanselmei, Ph. pedrosoi, Ph. gougeroti, Ph. verrucosa)*, *Hormodendrum dermatitidis*, *Pyrenochaeta romeroi*, *Leptosphaeria senegalis*, *Fonsecaea* spp., *Sporotrix schensckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidiodes brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Saccharomyces cerevisiae*. Он действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и *Trichomonas vaginalis*. МПК для дерматофитов, кандид и плесневых грибков — 0,98—3,9 мкг/мл, для микоплазм и трихомонад — 7,8—31,3 мкг/мл. Флуцитозин подавляет рост *Candida* spp., *Cladosporium* spp., *Cryptococcus neoformans* и многих других грибов. К нему может развиваться устойчивость у кандид и криптококков.

Механизм действия пиримидинов состоит в проникновении антимикотика внутрь грибковой клетки и замещении урацила при синтезе РНК, что приводит к нарушению синтеза белков и ДНК.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 174

Фармакокинетика

Циклопирокс при наружном применении быстро проникает через роговой слой в кожу и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20—30 раз превышающие МПК для основных возбудителей микозов. При нанесении на обширные участки он может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3—1,5% дозы). Флуцитозин быстро и полностью абсорбируется при приеме внутрь. Биодоступность более 80%, при почечной недостаточности она снижается. Максимальная концентрация после приема 1,5—2 г флуцитозина составляет 45 мкг/мл и достигается через 2 ч. При парентеральном введении концентрации сходные.

С белками плазмы флуцитозин связывается на 4—12%, циклопирокс — на 94—97%. Объем распределения флуцитозина 0,6—0,9 л. Стационарная концентрация устанавливается к 4-му дню. Проникает в перитонеальную и синовиальную жидкости, переднюю камеру глаза, соединительную ткань, бронхи. Через ГЭБ флюцитозин проникает в концентрации, составляющей 75% от уровня в плазме крови.

$T_{1/2}$ циклопирокса — 1,7 ч, флуцитозина — 2,5—5 ч и напрямую зависит от функции почек. Cl флуцитозина составляет 1,5—2 мл/кг/мин. За сутки 75—95% его дозы экскретируется с мочой в неизмененном виде. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ флуцитозина можно определить по формуле: $T_{1/2}$ (ч) = 0,55 × масса тела (кг). Cl креатинина (мл/мин).

Место в терапии

Циклопирокс применяется для профилактики и лечения дерматомикозов и онихомикозов, вызванных дерматофитами, дрожжевыми или плесневыми грибами при поражении не более $^2/_3$ ногтевой пластинки, а также при кандидозном вульвовагините.

При кандидозе кожи его эффективность 90%.

Флуцитозин показан при системных микозах, в т.ч. при криптококковом менингите и грибковом сепсисе. В качестве средства монотерапии используется редко. Обычно применяется в комбинации с амфотерицином В. Назначается внутрь и только при невозможности приема внутрь вводится в/в.

Переносимость, побочные эффекты

Циклопирокс обычно хорошо переносится. В некоторых случаях возможно жжение, зуд, гиперемия, раздражение и шелушение кожи.

Флуцитозин может вызывать следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: тошнота, рвота, диарея, в 10% случаев — нарушение функции печени (требуется контроль активности «печеночных» ферментов).
- **Со стороны системы кроветворения**: тромбоцитопения (в редких случаях — фатальная), лейкопения.
- **Другие эффекты**: кожная сыпь, ринит, нарушение функции почек.

Противопоказания

Пиримидины противопоказаны при гиперчувствительности к ним, беременности и кормлении грудью. Флуцитозин противопоказан также при тяжелой почечной недостаточности, выраженной тромбоцитопении, анемии и нейтропении.

Предостережения

Циклопирокс не рекомендуется назначать детям до 6 лет, так как адекватных исследований безопасности не проводилось.

Во время лечения онихомикоза не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей. Следует избегать попадания препарата в глаза.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 175

Флуцитозин при необходимости назначается детям любого возраста. Во время лечения флуцитозином необходимо регулярное исследование концентрации препарата в крови и определение клиренса эндогенного креатинина 2 р/ нед. При почечной недостаточности требуется снижение суточной дозы флуцитозина за счет увеличения интервалов между приемами разовых доз: при клиренсе креатинина > 40 мл/мин — до 6 ч, 40—20 мл/мин — до 12 ч, 10—20 мл/мин — до 24 ч.

Взаимодействия

Системные антимикотики усиливают противогрибковое действие циклопирокса.

Антациды, адсорбенты, неомицин уменьшают всасывание флуцитозина. При сочетании с амфотерицином В потенцируется противогрибковое действие, но снижается клиренс флуцитозина и усиливается нефротоксичность. Миелотоксические препараты повышают риск угнетения костномозгового кроветворения.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 176

Препараты йода

Указатель описаний ЛС

Йод
Калия йодид
Повидон-йод

Из препаратов йода в качестве противогрибковых средств используются спиртовой р-р йода и повидон-йод наружно, концентрированный (100%) и разбавленный (5%) водные р-ры калия йодида внутрь.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты йода обладают фунгицидным действием на многие грибы, но основное клиническое значение имеет их активность в отношении *Sporotrix schenckii*. Кроме того, они обладают широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных кокков и грамотрицательных бактерий, вирусов и простейших. Ионы йода способны окислять фосфолипиды клеточной стенки грибов, приводя к появлению в клеточной мембране щелей, вследствие чего нарушается трансмембранный ионный потенциал. Клетка гриба гибнет за счет выхода ионов K^+ и вхождения ионов Na^+ с водой. Элементарный йод связывается с аминогруппами клеточных белков и образует йодамины, вызывая при этом коагуляцию белков и гибель клеток.

Фармакокинетика

Йода спиртовой р-р применяется наружно. При контакте с кожей или слизистыми оболочками 30% превращается в йодиды, остальная часть — в активный йод. При нанесении на обширные поверхности всасывается в значительных количествах. Повидон-йод содержит 0,1—1% активного йода, который постепенно высвобождается при контакте с кожей и слизистыми оболочками. Калия йодид полностью абсорбируется из ЖКТ. Накапливается преимущественно в щитовидной железе, где окисляется до йода, а также в слюнных и молочных железах, слизистой оболочке желудка. Концентрация в слюне, мокроте, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови. Экскретируется почками.

Место в терапии

Йода спиртовой р-р применяется в дерматовенерологии при грибковых и вирусных инфекциях кожи, трихомониазе. Повидон-йод используется при дерматомикозах, грибковом вульвовагините, трихомониазе. Основным по-

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 177

казанием для назначения внутрь концентрированного р-ра калия йодида является кожный и кожно-лимфатический спороторихоз. Разбавленный р-р калия йодида иногда применяется внутрь при кандидозе.

Переносимость, побочные эффекты

При наружном применении йод может вызвать химический ожог кожи или слизистых оболочек, симптомы йодизма *(см. ниже)*, поливидон-йод — зуд и гиперемию на месте нанесения.

При пероральном приеме калия йодида возможны следующие побочные эффекты.

- **Со стороны пищеварительной системы**: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, набухание подчелюстных и околоушных слюнных желез.
- **Со стороны эндокринной системы**: гипертиреоз (необходим контроль функции щитовидной железы), гипотиреоз (при длительном применении высоких доз), тахикардия, бессонница.
- **Симптомы йодизма**: угревая сыпь, крапивница, ангионевротический отек, конъюнктивит, слезотечение, слюнотечение, стоматит, ринит, ларингит, бронхит.
- **Другие эффекты**: лимфаденопатия, лихорадка, аллергические реакции.

При развитии симптомов йодизма следует уменьшить дозу препарата или временно прекратить прием, через 1—2 нед лечение можно возобновить с использованием более низкой дозы.

Противопоказания

Препараты йода противопоказаны при их индивидуальной непереносимости, крапивнице, фурункулезе, угрях, герпетиформном дерматите Дюринга, гипертиреозе, аденоме и других опухолях щитовидной железы, тяжелых заболеваниях почек, почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в периоде новорожденности.

Взаимодействия

Йод и повидон-йод химически несовместимы с эфирными маслами, р-рами аммиака, препаратами ртути, окислителями.

Калия йодид в сочетании с другими препаратами калия или калийсберегающими диуретиками может приводить к гиперкалиемии.

При одновременном применении 2 или более препаратов йода риск побочных эффектов возрастает.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 178

Морфолины

Указатель описаний ЛС

Аморолфин 627

Эту группу представляет синтетический антимикотик для местного применения аморолфин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Морфолины в зависимости от концентрации могут оказывать фунгистатические или фунгицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной мембраны гриба.

Аморолфин ингибирует 2 различные стадии биосинтеза эргостерина, специфичные для грибковых клеток, а именно стадии, катализируемые C_{14}-D-редуктазой и $C_{7,8}$-D-изомеразой **(рис. 9.1)**. Аморолфин характеризуется широким спектром антифунгальной активности в отношении дерматофитов, грибков Кандида, возбудителя разноцветного (отрубевидного) лишая, криптококков и ряда других грибов.

Фармакокинетика

При наружном применении аморолфин хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительная.

Место в терапии

Аморолфин применяется для профилактики и лечения онихомикоза, вызванного дерматофитами, дрожжевыми или плесневыми грибами при поражении не более $^2/_3$ ногтевой пластинки. Лечение продолжается до отрастания новых ногтей (при онихомикозе кистей — до 6 мес, при онихомикозе стоп — 9—12 мес).

Переносимость, побочные эффекты

Препарат обычно хорошо переносится. В некоторых случаях возможно жжение, зуд и раздражение кожи вокруг ногтя, изменение его цвета.

Противопоказания

Аморолфин противопоказан при гиперчувствительности к нему.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 179

Предостережения

Поскольку адекватных исследований безопасности не проводилось, аморолфин не следует назначать при беременности, кормлении грудью, а также детям до 6 лет. Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей, накладными ногтями, соприкасаться с органическими растворителями.

Взаимодействия

Системные антимикотики усиливают противогрибковое действие аморолфина.

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 180

Другие противогрибковые средства

Указатель описаний ЛС

Анилиновые красители
Борная кислота/фенол/резорцинол/ацетон/фуксин основной/этанол[1]
Бриллиантовый зеленый
Метилрозанилиния хлорид**
Метилтиониния хлорид

Арены
Галопрогин*
Толнафтат**
Толциклат
Хлорнитрофенол

Бис-четвертичные аммониевые соли
Деквалиния хлорид[2]

Ингибиторы синтеза глюкана
Каспофунгин

Карбоновые кислоты
Октилциклопропанкарбоновая кислота[3]

Препараты растительного происхождения
Изопропилпсорален/изопропенилдигидропсорален[4]

Производные борной кислоты
Борная кислота
Натрия тетраборат

Производные ундециленовой кислоты
Ундециленовая кислота
Ундециленат меди
Ундециленат цинка

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Фукорцин.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Декамин.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Октицил.
[4] ЛС, зарегистрированное в РФ: Анмарин.

Арены

К этой группе относятся местные антимикотики — **галогенизированные фенолы** (галапрогин, нитрофенол) и **тиокарбонаты** (толнафтат, толциклат). Они оказывают фунгицидное действие на дерматофиты — *Trichophyton* spp. *(T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, T. schoenleinii, T. verrucosum, T. violaceum)*, *Microsporum* spp. *(M. canis, M. audouinii, M. gypseum)* и *Epidermophyton (E. floccosum)*, аспергиллы *(Aspergillus niger)*, возбудители разноцветного лишая *(Malassezia furfur)*, некоторые коринебактерии. Нитрофенол действует также на *Candida* spp. Препараты плохо всасываются с поверхности кожи и не оказывают резорбтивного действия. Применяются при дерматофитиях (эпидермофитии, трихофитии), отрубевидном лишае и эритразме. Курс лечения 4—6 нед. Нитрофенол назначается также при кандидозе кожи. Толнафтат при дерматофитии стоп приводит к полному излечению в 80% случаев. Иногда арены могут оказывать раздражающее действие, вызывать зуд, жжение, гиперемию, дисгидроз кожи, кожную сыпь. Противопоказаны при гиперчувствительности к ним.

Ингибиторы синтеза глюкана

Новая группа противогрибковых средств системного действия — ингибиторы синтеза глюкана — включает каспофунгин, микофунгин и анидулафунгин. Клиническое применение в настоящее время нашел пока только каспофунгин. Основные показания к его назначению — инвазивный кандидоз и инвазивный аспергиллез, резистентный к терапии азолами и амфотерицином В.

Анилиновые красители

Препараты на основе анилиновых красителей (метилтиониния хлорид, метилрозанилиния хлорид, бриллиантовый зеленый, фукорцин) при местном применении обладают широким спектром противогрибкового, антибактериального и противовирусного действия. В состав комбинированного препарата «Фукорцин» входит анилиновый краситель фуксина гидроксид. Фенол, входящий в состав фукорцина, может вызывать токсические явления (головокружение, слабость). Иногда р-ры анилиновых красителей оказывают раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки, вызывают жжение. Противопоказанием для применения анилиновых красителей является гиперчувствительность к ним. *Более подробно анилиновые красители рассмотрены в главе «Антисептики».*

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 181

Бис-четвертичные аммониевые соли

Представитель данной группы декамин обладает противогрибковой (фунгицидной) и антибактериальной активностью. Применяется в мазях при кандидозе кожи, кандидозной паронихии, эпидермофитии стоп, кандидозном вульвовагините и баланите, а также в виде карамели для лечения кандидоза полости рта (в т.ч. по типу стоматита и афтозных язв) и глотки. Препарат хорошо переносится. Инактивируется анионными детергентами (мылами).

Производные ундециленовой кислоты

Ундециленовая кислота, ундецилинат меди и ундецилинат цинка при местном применении оказывают фунгицидное, фунгистатическое и вяжущее действие. Они входят в состав комбинированных препаратов (мазей, присыпок) для лечения и профилактики грибковых заболеваний кожи (курс лечения 2—6 нед). При использовании ундециленовой кислоты и ее солей возможны аллергические реакции.

Карбоновые кислоты

Октицил при местном применении оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие. Назначается на 4—8 нед для лечения эпидермофитии, руброфитии, разноцветного (отрубевидного) лишая, эритразмы. Возможны аллергические реакции.

Производные борной кислоты

К препаратам этой группы относятся тетраборат натрия и борная кислота. Последняя входит в состав фукорцина *(см. «Анилиновые красители»)*. При нанесении на кожу или слизистые оболочки она хорошо всасывается, особенно у детей, накапливается в тканях и медленно выводится. Тетраборат натрия в глицериновом р-ре применяется при кандидозном стоматите. Борная кислота может оказывать местное и общее токсическое действие (сыпь, десквамация эпителия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, спутанность сознания, судороги, почечная недостаточность). Препараты, содержащие борную кислоту, противопоказаны при острых воспалительных заболеваниях кожи, почечной недостаточности, беременности, в грудном возрасте.

Препараты растительного происхождения

Анмарин — смесь 2 изомеров — производных псоралена, выделяемых из семян растения амми большой. При наружном применении оказывает противогрибковое действие в отношении *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. gypseum*, *T. interdigitale*, *M. canis*. Обладает также умеренным бактериостатическим действием на грамположительные бактерии, антисептическим, кератолитическим, эпителизирующим и фотосенсибилизирующим действием, стимулирует рост волос. Применяется при дерматофитиях (руброфитии, трихофитии, микроспории), кандидозе кожи и слизистых оболочек наружных половых органов, кандидозной паронихии, разноцветном (отрубевидном) лишае, себорее волосистой части головы, очаговой алопеции, псориазе. Продолжительность лечения — от 1 нед до 4 мес и более (при поражении ногтей). При лечении препаратом возможны аллергические реакции, усиление зуда, появление жжения, гиперемии и шелушения кожи.

Литература

1. *Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002: 129—144.*
2. *Антоньев А.А., Бульвахтер А.А., Глазкова Л.К. и др. Кандидоз кожи и слизистых оболочек. М.: Медицина, 1985.*
3. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум паблишинг, 1997; 326—330.*
4. *Бурова С.А. Дифлюкан в лечении грибковых заболеваний. Тер. арх., 1994; 10: 69—70.*

G_9.QXD 08.02.05 15:30 Page 182

5. Глазкова Л.К. Кандидоз (методическое пособие). Екатеринбург: УрГМА, 1999.
6. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. М., 1991; 342—344.
7. Кулага В.В., Романенко И.М., Черномордик А.Б. Кандидозы и их лечение. Киев: Здоров'я, 1985.
8. Навашин П.С. Антифунгальная химиотерапия: успехи и проблемы. Антибиотики и химиотерапия, 1998; 8: 3—6.
9. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982; 283—298.
10. Наумов К.М. Современные системные антимикотики в лечении онихомикозов. Российский журнал кожных и венерических болезней, 1999; 5: 50—52.
11. Павлов С.Т., Шапошников О.К., Самцов В.И., Ильин И.И. Кожные и венерические болезни. Под ред. О.К. Шапошникова. М.: Медицина, 1985; 80—105.
12. Плохотная Г.А. Амфотерицин В: характеристика и способы применения. Антибиотики, 1982; 11: 859—870.
13. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001.
14. Сергеев А.Ю. Системная терапия онихомикозов (пособие для врачей). М., 2000.
15. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы (грибковые инфекции ногтей). М.: Гэотар Медицина, 1998.
16. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Этиологический подход к лечению онихомикозов. Вестн. дерматол. венерол., 1998; 2: 68—71.
17. Силин В.А., Лещенко В.М., Шеклаков Н.Д. Синтетические противогрибковые средства. Вестн. дерматологии, 1988; 10: 26—32.
18. Степанова Ж.В. Анализ микрофлоры при онихомикозах и микозах гладкой кожи. Дерма, 2001; 2: 20—21.
19. Степанова Ж.В. Онихомикоз. Русский медицинский журнал, 2000; 7 (14): 648—651.
20. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: Клиническая фармакология. Смоленск: АмиПресс, 1994; 107—115.
21. Хмельницкий О.К., Аравийский Р.А., Экземпляров О.Н. Кандидоз (патологическая анатомия, химиотерапия, лечебный патоморфоз). Л.: Медицина, 1984.
22. Шеклаков Н.Д., Рукавишникова В.М. Имидазольные препараты в микологии. Вестн. дерматологии, 1984; 6: 51—57.
23. Bimbaum J.E. Pharmacology of the allylamines. J. Am. Acad. Derm. 1990; 23: 782—785.
24. Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment. Ed. by G.P. Bodey. 2nd ed. New York: Raven Press 1993.
25. Espinel-Ingroff A. Susceptibility testing of yeasts and NCCLS standardized methods. Abstr. 13th ISHAM Congress Pharma, Italy 1997.
26. Candidiasis. Ed. by V. Fainstein, G.P. Bodey. New York: Raven Press 1985.
27. Gupta A.K., Sauder D.N., Shear N.H. Antifungal agents: an overview. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30: 911—933.
28. Gupta A.K., Scher R.K. Oral antifungal agents for onychomycosis. Lancet. 1998; 351: 541—542.
29. Meinhof W. Kinetics and spectrum of activity of oral antifungals: the therapeutic implication. J. Am. Acad. Derm. 1993; 29 c.
30. Petranyi G., Ryder N.S., Stuts A. Allylamine derivates — new class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalenepoxidaze. Science 1984; 224: 1239—1241.

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 239

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Гнездная алопеция

Атопический дерматит

Болезнь Дарье

Витилиго

Герпетиформный дерматит Дюринга

Дискоидная красная волчанка

Пузырчатка истинная (акантолитическая)

Крапивница

Красный плоский лишай

Кератодермии наследственные

Микозы

Ограниченная склеродермия

Педикулез

Пиодермии

Псориаз

Псориатический артрит

Акнеформные дерматозы

Розацеа

Угревая болезнь

Чесотка

Экзема

Эритродермия ихтиозиформная врожденная

Злокачественные лимфомы кожи

Опухоли кожи

Саркома Капоши

Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 240

Глава 16. Гнездная алопеция

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Цинка оксид
Цинка сульфат

Витамины
Никотиновая кислота

Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Преднизолон 732

Спазмолитические ЛС
Пентоксифиллин

ЛС, стимулирующие метаболические процессы
Тирозин-аланин-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат1

Периферические вазодилататоры
Миноксидил

Фотосенсибилизирующие ЛС
Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин
Метоксален**

Гнездная алопеция (ГА) — заболевание с круговидным, нерубцовым выпадением волос на волосистой части головы, лице и других участках гладкой кожи.

Эпидемиология

Чаще болеют дети и молодые люди в возрасте до 25 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Классификация

Различают следующие **клинические формы ГА**:
- диффузную;
- локальную;
- субтотальную;
- офиазис;
- тотальную;
- универсальную.

Этиология и патогенез

ГА — заболевание с невыясненной до конца этиологией. Предполагается местный аутоиммунный механизм повреждения волосяного фолликула, который ведет к нарушению иммунной толерантности клеток, образующих фолликул, и прекращению специфической рецепции из его сосочка.

Как и при многих других аутоиммунных заболеваниях, прослеживается стойкая связь ГА с определенными HLA-аллелями II класса, особенно с DQB1*03 и DRB1*1104, которые, вероятно, выступают в роли маркеров общей предрасположенности к развитию заболевания. Кроме того, частота встречаемости двух других аллелей — DRB1*0401 и DQB1*0301 — значительно повышена среди пациентов, страдающих тотальной и универсальной алопецией, которые являются крайними формами данного заболевания.

По мере увеличения степени тяжести ГА выявляется дисбаланс со стороны показателей клеточного иммунитета; наблюдается снижение уровней опиатных гормонов (нейротензина, эндорфина, лей-энкефалина), более выраженное для лей-энкефалина.

Волосяные фолликулы уменьшаются в размерах. В патологическом процессе участвуют активированные Т-лимфоциты клонов CD4 и CD8, а также клетки Лан-

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Даларгин.

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 241

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — гнездная алопеция

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Очаги алопеции с четкими границами на коже
- Пеньки волос в виде восклицательного знака в очаге, «зона расшатанных волос» на границе очага (активная стадия)
- Рост светлых пушковых волос в очаге (стадия регресса)
- Ониходистрофии

Клинические формы (могут переходить одна в другую)

- **Диффузная**: поредение волос на коже скальпа
- **Локальная**: один/несколько четких округлых очагов на волосистой части головы
- **Субтотальная**: на скальпе отсутствует более 40% волос
- **Офиазис**: очаги охватывают всю краевую зону роста волос на голове/только затылок/лобно-височную область
- **Тотальная**: полное отсутствие волос на скальпе
- **Универсальная**: волосы отсутствуют на скальпе, бровях, ресницах, частичная/полная утрата пушковых волос на туловище

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина

Рекомендуемые исследования

- Микроскопия эпилированных из краевой зоны очага волос (дистрофичные концы волос в виде оборванного каната)
- Общий клинический анализ крови
- КСР однократно (дифференциальная диагностика алопеции при вторичном сифилисе)
- Уровень кортизола в крови (до лечения ГКС системного действия и спустя 4 нед после)
- Биохимический анализ крови (при подозрении на токсическую алопецию, перед общей ФХТ)
- Обзорная рентгенография черепа (исключение объемных образований области турецкого седла)
- Уровень ТТГ, пролактина в крови при диффузной форме ГА (исключение патологии ЩЖ и пролактинемии)
- Реовазоэнцефалограмма (РЭГ) при распространенных формах ГА детям до 12 лет
- Консультации психотерапевта, эндокринолога, невропатолога по показаниям

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Трихотилломания
- Диффузная токсическая алопеция
- Микоз волосистой части головы

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Базисная терапия

- ГКС (системно/местно)
- ФХТ с применением фотосенсибилизаторов местно или внутрь
- Периферический вазодилататор миноксидил

Альтернативные ЛС

- Препараты цинка
- Даларгин (синтетический аналог лей-энкефалина)
- Спазмолитические средства

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 242

герганса, которые выявляются в пограничной области между матриксом волоса и сосочком и в перибульбарных инфильтратах.

Расширение сосудов, питающих волосяной сосочек, сменяется позже их облитерацией. Образование очагов алопеции происходит в результате прерывания цикла роста волоса из матрикса фолликула. Волосы преждевременно вступают в фазу телогена и выпадают; если прерывание цикла наступило в стадии анагена (роста) волосяного фолликула, волосяной стержень обламывается с формированием дистрофичного проксимального конца волоса.

Клинические признаки и симптомы

При диффузной форме ГА наблюдается выраженное поредение волос на коже скальпа.

При локальной форме ГА на волосистой части головы определяются один или несколько четко очерченных округлых очагов алопеции.

При субтотальной форме ГА на скальпе отсутствует более чем 40% волос.

При офиазисе очаги алопеции охватывают всю краевую зону роста волос на голове, или только затылок, или лобно-височную область.

При тотальной форме ГА наблюдается полное отсутствие волос на скальпе.

При универсальной форме ГА волосы отсутствуют на скальпе, бровях, ресницах, на туловище наблюдается частичная или полная утрата пушковых волос.

У детей, как правило, тотальная форма ГА не диагностируется, т.к. в отсутствие волос на скальпе пушковый волос на туловище не сохраняется и болезнь принимает универсальную форму.

Течение заболевания непредсказуемо. Очаги алопеции появляются внезапно и могут самопроизвольно регрессировать в течение 2—6 мес. В некоторых случаях ремиссия не бывает полной и болезнь принимает хронический характер: зарастание старых очагов сочетается с образованием новых; такой процесс может длиться в течение десятилетий. Болезнь может иметь одиночный эпизод или рецидивировать через неопределенный промежуток времени. Рецидив может протекать в виде легкой формы (локальных очагов небольших размеров) или развиться в виде субтотальной, тотальной или универсальной формы. Тяжелые формы (тотальная, универсальная) могут развиться и при первом эпизоде заболевания. Все формы заболевания способны переходить одна в другую.

Стадии патологического процесса

Активная (прогредиентная) стадия. Кожа в очаге алопеции гиперемирована и слегка отечна, субъективно ощущается жжение или покалывание; по краю границ обнаруживаются обломанные волосы в виде восклицательного знака и зона т.н. «расшатанных волос», в которой волосы при потягивании легко удаляются; граница зоны не превышает 0,5—1 см. При микроскопии стержней волос, эпилированных из очага ГА, определяются дистрофичные проксимальные концы в виде оборванного каната.

Стационарная стадия. Вокруг очага алопеции зона «расшатанных волос» не определяется, кожа в очаге бледная.

Стадия регресса. В очаге алопеции наблюдается рост веллюса — пушковых депигментированных волос, а также частичный рост терминальных пигментированных волос.

Ногти при ГА могут иметь специфические дистрофические изменения: наперстковидные вдавливания, продольную исчерченность, свободный край в виде волнистых узур. При легкой форме заболевания (локальная форма) подобные изменения встречаются у 20% больных, при тяжелой (тотальная, универсальная формы) — в 94% случаев.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании характерной клинической картины и признаков заболевания:

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 243

- наличия на коже очагов алопеции с четкими границами;
- наличия в очаге пеньков волос в виде восклицательного знака и зоны «расшатанных волос» на границе очага (активная стадия);
- определения при микроскопии эпилированных из очага волос дистрофичных проксимальных концов в виде оборванного каната;
- наличия в очаге роста светлых пушковых волос (в стадии регресса); иногда волосы в виде восклицательного знака наблюдаются с одного края очага, а на противоположном крае — рост веллюса;
- определения при осмотре ногтей ониходистрофии: наперстковидных вдавливаний, продольной исчерченности, свободного края в виде волнистых узур.

Рекомендуемые исследования:

- микроскопия волос, эпилированных из краевой зоны очага (выявление дистрофичных концов волос — признака, патогномоничного для ГА);
- общий клинический анализ крови;
- КСР однократно при наличии множественных локальных очагов в области волосистой части головы или нетипичного диффузного поредения волос (для дифференциальной диагностики алопеции при вторичном сифилисе);
- определение в крови уровня кортизола (при планировании лечения ГКС системного действия до лечения и спустя 4 нед после его окончания);
- биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, общий белок, билирубин, холестерин, сахар крови, щелочная фосфатаза (при подозрении на токсическую алопецию, перед назначением общей ФХТ с применением фотосенсибилизаторов внутрь);
- обзорная рентгенография черепа (при наличии соответствующих жалоб для исключения объемных образований области турецкого седла);
- анализ крови на регулирующие гормоны гипофиза (ТТГ, пролактин) назначается при диффузной форме ГА для исключения патологии ЩЖ и пролактинемии;
- реовазоэнцефалограмма (РЭГ) рекомендуется при распространенных формах ГА детям до 12-летнего возраста с целью диагностики возможных нарушений кровообращения в системе церебральных сосудов;
- по показаниям рекомендуются консультации специалистов: психотерапевта, эндокринолога, невропатолога.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с **трихотилломанией**, **диффузной токсической алопецией**, **микозом волосистой части головы**.

При **трихотилломании** очаги алопеции — неправильной формы, располагаются обычно в местах доставания рук: в области висков, боковых частях скальпа, в области бровей, ресниц. В центральной части очага возможен рост терминальных волос. При микроскопии определяются корни волос в стадии анагена или телогена, дистрофичные волосы отсутствуют.

Диффузную токсическую алопецию могут вызвать острые токсические состояния, отравление солями тяжелых металлов, химиотерапия, прием цитостатиков (очаговое выпадение волос наблюдается при приеме моноксиклава клавулоната), длительный подъем температуры до 39° С и выше. Выяснение анамнеза, биохимический анализ крови позволяют уточнить причину выпадения волос и точно поставить диагноз.

При **микозе волосистой части головы** во время осмотра обнаруживается воспалительный валик по периферии очага и наличие пеньков волос, обломанных на уровне 2—3 мм от поверхности кожи. При микроскопическом исследовании на грибы обломков волос выявляются друзы грибов внутри или снаружи волосяного стержня.

Общие принципы лечения

В лечении ГА применяют **основные (базисные)** и **альтернативные** ЛС. **Базис-**

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 244

ная терапия учитывает патогенез заболевания, оказывая иммуносупрессивное действие; она включает ГКС для системного или местного применения, ФХТ с применением фотосенсибилизаторов местно или внутрь и периферический вазодилататор миноксидил, который используют местно в виде лосьона 5% концентрации. **Альтернативные** ЛС назначаются при наличии противопоказаний к использованию базисных ЛС или сопутствующих патологий, требующих коррективки. Мягким иммунокорригирующим действием обладают ЛС цинка, синтетический аналог лей-энкефалина даларгин. Спазмолитические средства, в т.ч. никотиновая кислота, улучшают микроциркуляцию, стимулируют кровоснабжение сосочка волоса, уменьшают его гипоксию.

Представленные схемы лечения не учитывают возможных индивидуальных фоновых патологий. При наличии сопутствующих жалоб пациент с ГА должен быть проконсультирован соответствующим специалистом, который назначит необходимые исследования и курс лечения. Метод лечения выбирается в зависимости от локализации и распространенности очагов, степени активности патологического процесса.

Основные ЛС

РФТ при активном, выраженном или быстром распространении ГА — профузном выпадении волос:

A | *Преднизолон внутрь по 40 мг/сут, 1 нед; затем по 35 мг/сут, 1 нед; по 30 мг/сут, 1 нед; по 25 мг/сут, 1 нед; по 20 мг/сут, 3 сут; по 15 мг/сут, 3 сут; по 10 мг/сут, 3 сут и по 5 мг/сут, 3 сут (у больных свыше 60 кг)*

+

A | *Бетаметазон, мазь, местно 2 р/сут, 2 мес* ***или***

A | *Миноксидил, 5% р-р, местно 2 р/сут до косметически приемлемого отрастания волос.*

Местно назначают либо бетаметазон, либо миноксидил, т.к. одновременное применение данных ЛС нецелесообразно.

Применение миноксидила малоэффективно у пациентов с полным облысением кожи головы. На фоне терапии данным ЛС при других формах ГА рост волос обычно начинается спустя 12 нед и достигает максимальной выраженности через 6—12 мес.

Преднизолон может также использоваться в сочетании с внутриочаговыми инъекциями бетаметазона, производимыми каждые 4 или 6 нед.

При внутриочаговом введении ГКС используют р-р бетаметазона (в 1 мл р-ра содержится 2 мг бетаметазона натрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата). Препарат вводят при помощи инсулинового шприца в/к по 0,1 мл или менее полипозиционно с промежутками 1 см; при введении следует избегать п/к введения препарата и образования волдырей. Повторные введения препарата продолжаются в течение 4—6 нед; если имеет место атрофия кожи, то не следует вводить препарат в пораженные участки до исчезновения явлений атрофии **(уровень доказательности А)**.

Максимальная доза при обработке кожи головы на 1 посещение составляет 2 мл бетаметазона. Если поражено более 50% кожи головы, препарат вводится только в некоторые участки.

При обработке очага с локализацией в области бровей максимальная доза на 1 посещение составляет 0,1 мл препарата, вводимого в/к в 5 или 6 участков каждой брови (итого 0,2 мл в обе брови).

Максимальная доза для зоны роста бороды составляет 0,6 мл на 1 посещение.

РФТ при активном, но менее тяжелом течении ГА:

A | *Преднизолон внутрь по 20 мг/сут ежедневно или через день до стабилизации состояния (затем дозу постепенно уменьшают на 1 мг/сут до полной отмены)*

+

A | *Миноксидил, 5% р-р, местно 2 р/сут до косметически приемлемого отрастания волос.*

Альтернативные ЛС

A | *Бетаметазон, мазь, местно 2 р/сут, 2 мес* ***или***

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 245

A *Миноксидил, 5% р-р, местно 2 р/сут до косметически приемлемого отрастания волос*

+

C *Даларгин в/м 1 мг (растворить в 1 мл р-ра хлорида натрия) 1 р/сут, 25 сут*

+

C *Цинка оксид внутрь после еды по 0,05 г 3 р/сут (взрослым) или по 0,02 г 3 р/сут (детям до 12 лет), 3 мес (цинка оксид, в отличие от сульфата, не вызывает тошноты, легче переносится, поэтому рекомендуется детям)* ***или***

C *Цинка сульфат внутрь после еды по 0,124 мг 3 р/сут (взрослым) или по 0,124 мг 2 р/сут (детям до 12 лет), 3 мес*

+

C *Пентоксифиллин внутрь по 0,1 г 2 р/сут, 1 мес* ***или***

C *Никотиновая кислота, 1% р-р в/м по 1,0 мл 1 р/сут, 10 сут или внутрь по 0,05 г 2 р/сут (взрослым) и 0,025 г 2 р/сут (детям), 20 сут.*

В активной стадии заболевания, когда определяется зона «расшатанных волос», местно назначают бетаметазон; в стационарной стадии ГА, когда зона «расшатанных волос» не определяется, применяют миноксидил. Одновременное применение данных ЛС нецелесообразно.

Фармакотерапию ГА можно сочетать с **ФХТ**, которая представляет собой облучение пораженных участков УФ-волнами с предварительным приемом и/или местным применением фотосенсибилизирующих ЛС:

A *Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин внутрь по 0,8 мг/кг однократно за 2 ч до ФХТ или 0,3% р-р местно за 20 мин до ФХТ* ***или***

A *Метоксален внутрь по 0,6 мг/кг однократно за 1,5—2 ч до ФХТ.*

При универсальной форме ГА применяют длинноволновое УФ-облучение (длина волны 320—400 нм) с приемом фотосенсибилизатора (ФХТ) внутрь.

В стационарной стадии ГА при наличии множественных или крупных очагов алопеции, сливающихся между собой, и при тотальной форме ГА применяют длинноволновое УФ-облучение (длина волны 320—400 нм) с наружным нанесением фотосенсибилизатора (ЛФХТ).

ФХТ проводят 3—4 р/нед, всего 15—20 процедур на курс. После отрастания волос продолжение ФХТ нецелесообразно, т.к. отросшие волосы экранируют УФ-лучи. В отсутствие эффекта после первого курса ФХТ его повторяют через 2—3 мес.

Оценка эффективности лечения

Ни одно из указанных ЛС не может гарантировать 100% излечения при распространенных формах ГА. Критерии оценки эффективности лечения: 0 — отсутствие эффекта, 1 — редкий рост веллюса, 2 — рост веллюса и терминальных волос, 3 — рост терминальных волос.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При парентеральном приеме ГКС (преднизолона) после 2 нед лечения могут появиться «стероидные» угри на лице, верхней трети туловища, предплечьях. В этот период следует тщательно соблюдать правила личной гигиены, протирать кожу дезинфицирующими р-рами; сама угревая сыпь не требует активных методов лечения, т.к. является транзиторной и исчезает после прекращения приема ЛС.

К другим побочным эффектам преднизолона относятся отеки, гипергликемия, алкалоз, артериальная гипертензия, гирсутизм, остеопороз, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, психоз, бессонница.

Миноксидил может вызвать аритмию, нарушения зрения, сердечную недостаточность, экссудативный перикардит, тромбоцитопению, лейкопению. Из указанных симптомов редко встречается аритмия, развитие прочих побочных явлений возможно теоретически, на практике после наружного применения миноксидила концентрация его в крови крайне низка и недостаточна для проявления системных воздействий.

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 246

Ошибки и необоснованные назначения

При ГА не обосновано назначение:

- витаминов, за исключением никотиновой кислоты (РР), которая обладает сосудорасширяющим действием;
- ГКС наружного действия, комбинированных с салициловой кислотой, или с антибиотиками, или с антибактериальными средствами;
- мазей, содержащих ГКС, и миноксидила одновременно из-за противоположного действия препаратов на тонус сосудов;
- никотиновой кислоты в случае выявления на РЭГ затруднения венозного оттока;
- ЛС, применяемых в практике других специалистов (в частности, в психиатрии, неврологии), без объективных показаний и соответствующей клинико-лабораторной диагностики.

Прогноз

Развитие тяжелых форм ГА можно прогнозировать при раннем дебюте заболевания (до становления пубертата), длительном отсутствии ремиссий, выраженных дистрофических изменениях ногтевых пластин, отягощенном анамнезе пациентов и их родственников (нейроваскулярные, аутоиммунные и атопические заболевания). Восстановление роста волос в очаге не гарантирует от повторного рецидива, который может развиться спустя годы после первого эпизода болезни. Положительные результаты лечения не всегда бывают стойкими, иногда волосы выпадают спустя 2—3 мес после курса терапии в результате прекращения действия ЛС.

Литература

1. *Авербах Е.В. Фотохимиотерапия больных очаговой алопецией. Клинико-иммунологическое, иммуногенетическое исследование: Дис. … к.м.н. М., 1985.*
2. *Аствацатуров К.Р. Лечение некоторых форм алопеции внутрикожным введением кортикостероидов при помощи безыгольчатого инъектора. Вестн. дерматол. и венерол., 1972; 74—76.*
3. *Гаджигороева А.Г. Топическая иммуносупрессивная терапия гнездной алопеции в комплексных методиках с даларгином и электропунктурой: Дис. … к.м.н. М., 1999.*
4. *Дандашли А. Комплексная патогенетическая терапия больных облысением с учетом состояния психического статуса и церебральных сосудов: Дис. … к.м.н. М., 1993.*
5. *Мазитова Л.П. Лечение гнездного облысения у детей с учетом их неврологического статуса: Дис. … к.м.н. М., 1991.*
6. *Миху И.Я., Изачик Ю.А., Ружицкая Е.А., Капустин А.В. Эффективность воздействия различных концентраций даларгина на иммунокомпетентные клетки in vitro и возможность его использования в качестве иммуномодулирующего средства. Клиническая лабораторная диагностика, 1994; 1: 9—10.*
7. *Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. М.: Медицина, 1985; 277—278.*
8. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.*
9. *Суворова К.Н., Куклин В.Т., Рукавишникова В.М. Детская дерматовенерология: Руководство для врачей-курсантов последипломного образования. Казань, 1996; 127—141.*
10. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999.*
11. *Brocker E.B., Echternach-Happle K., Hamm H. et al. Abnormal expression of class I and class II major hystocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. J. Invest. Dermatol. 1987; 88: 564—568.*
12. *Buhl A. Minoxidil's action in hair follicules. J. Invest. Dermatol. 1991; 96: 93.*
13. *Colombe B.W., Price V., Khoury E.L. and Lou C.D. HLA class alleles in long-standing*

16_GLAVA.qxd 04.02.05 15:18 Page 247

alopecia totalis/alopecia universalis and long standing patchy alopecia differentate these two clinical groups. J. Invest. Dermatol. 1995; 104: 4—6.

14. *Colombe B.W., Price V.H., Khoury E.L., Garovoy M.R., Lou C.D. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. J. Am. Acad. Dermatol. 1995; 33: 757—764.*
15. *Fiedler-Weiss V.C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 7458.*
16. *Hoffmann R., Happle R. Alopecia areata: Aktuelles uber Atiologie, Pathogenese, Klinik und Therapie H+G, 1996; 71 (7): 528—541.*
17. *Kern F., Hoffman W.H., Hamdrick G.W. et al. Alopecia areata, Immunologic studies and treatment with prednisone. Arch. Dermatol. 1983; 107: 407—412.*
18. *Lebwohl M. New treatments for alopecia areata. Lancet 1997; 349 (9047): 222—223.*
19. *McDonagh A.J.G., Snowden J.A., Stierle C., Elliot K., Messenger A.G. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines. Br. J. Dermatol. 1993; 129: 250—256.*
20. *McElwe K.J., Tobin D.J., Bystryn J.C., King Le Jr., Sundberg J.P. Alopecia areata: an autoimmune disease? Exp. Dermatol. 1999; 8: 371—379.*
21. *Mitchel A., Douglas M. Topical photochemotherapy for alopecia areata. J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 12: 644.*
22. *Price V.H. Topical minoxidil in extensive alopecia areata, including 3-year follow-up. Dermatologica 1987; 175 (2): 36—41.*
23. *Sawaya M.E., Hordinsky M.K. Glucocorticoid regulation of hair growth in alopecia areata. J. Invest. Dermatol. 1995; 104: 30.*
24. *Unger W., Schemmer R. Corticosteroids in the treatment of alopecia areata. Arch. Dermatol. 1978; 114: 1486.*
25. *Welsh E.A., Clark H.H., Epstein S.Z., Reveille J.D., Duvie M. Human leukocyte antigen — DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. J. Invest. Dermatol. 1994; 103: 758—763.*
26. *Perret C., Wiesner-Mensel L., Happle R. Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 1984; 64: 26—30.*

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 248

Глава 17. Атопический дерматит

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС
Мупироцин 721
Фузидовая кислота
Антигистаминные ЛС
Дезлоратадин
Эриус 797
Дифенгидрамин
Клемастин 681
Лоратадин 691
Кларитин
Мебгидролин
Фексофенадин 769
Хлоропирамин
Хлорфенамин**
Эбастин
Антисептики
Бриллиантовый зеленый
Метилтиониния хлорид
Нафталанская нефть
Глюкокортикоиды
Алклометазон
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Целестодерм В
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин
Акридерм ГК 625
Тридерм 766
Гентамицин/бетаметазон
Целестодерм В с гарамицином
Гидрокортизона бутират
Латикорт 690
Локоид 691
Дексаметазон 652
Метилпреднизолона ацепонат
Мометазон
Элоком 794
Преднизолон 732
Дерматопротекторы
Пиритион цинк активированный 732
Скин-кап 747
Детоксицирующие ЛС
Натрия тиосульфат 723
Натрия хлорид
Поливидон
Иммунодепрессанты
Циклоспорин 781
Иммуномодуляторы
Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота[1]
Глюкозаминилмурамилдипептид[2]
Синтетический гексапептид
Экстракт полипептидов из культуры клеток костного мозга млекопитающих[3]
Ингибиторы цитокинов и медиаторов
Пимекролимус
Элидел 793
Комбинированные ЛС для местного применения (ГКС/антибиотики)
Беклометазон/клотримазол
Кандид Б
Бетаметазон/фузидовая кислота
Гидрокортизон/фузидовая кислота
Натамицин/неомицин/гидрокортизон
Пимафукорт 729
Окситетрациклин/гидрокортизон
ЛС, оказывающие стимулирующее действие на функцию коры надпочечников
Аммония глицирризинад
Метиламид этилимидазолдикарбонат[4]
Противогрибковые средства
Борная кислота/фенол/резорцинол/ацетон/фуксин основной/этанол[5]
Психотропные ЛС
Валерианы корневищ экстракт
Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид[6]
Глицин
Нитразепам
Оксазепам
Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин[7]
Стабилизаторы мембран тучных клеток
Кетотифен
Ферменты
Панкреатин
Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза[8]

[1] ЛС, зарегистрированные в РФ: Т-активин, Тималин, Тимозин, Тимулин, Тимусамин.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Ликопид.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Миелопид.
[4] ЛС, зарегистрированное в РФ: Этимизол.
[5] ЛС, зарегистрированное в РФ: Фукорцин.
[6] ЛС, зарегистрированное в РФ: Фенибут.
[7] ЛС, зарегистрированное в РФ: Беллатаминал.
[8] ЛС, зарегистрированные в РФ: Дигестал, Ипентал, Ферестал, Фестал Форте, Энзим, Энзистал.

Общие принципы лечения 252
Фармакотерапия легкого АтД 253
Фармакотерапия АтД средней тяжести 254
Фармакотерапия тяжелого АтД 255
Фармакотерапия при тяжелом торпидном распространенном процессе или резистентности к предыдущему лечению 257
Особенности фармакотерапии в зависимости от преобладания в клинической картине того или иного компонента 258

Атопический дерматит (АтД) представляет собой аллергическое заболевание кожи с наследственной предрасположенностью, сопровождающееся зудом и характеризующееся хроническим рецидивирующим течением. Локализация и морфологические особенности очагов поражения зависят от возраста.

Эпидемиология

Точных сведений о популяционной распространенности АтД нет. В развитых странах заболеваемость у детей составляет 13—37%, у взрослых — 0,2—2%. В России данный показатель составляет 5,9%.

Классификация

В зависимости от времени развития:
- младенческий (до 2 лет);
- детский (от 2 до 13 лет);
- подростковый и взрослый (от 13 лет и старше).

В зависимости от локализации:
- ограниченно-локализованный (площадь поражения не превышает 10% кожного покрова);
- распространенный (площадь поражения составляет от 10 до 50% кожного покрова);
- диффузный (площадь поражения более 50% кожного покрова).

Заболевание протекает волнообразно, с неоднократными обострениями и различной длительности периодами ремиссий.

В зависимости от степени тяжести выделяют:
- легкий АтД (преимущественно ограниченно-локализованные проявления, незначительно выраженный кожный зуд, редкие недлительные обострения, хороший эффект от проводимой терапии);
- среднетяжелый АтД (распространенный характер поражения, до 3—4 обострений в год, обострения бо-

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 249

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — атопический дерматит

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Кожный зуд
- Характерная возрастная динамика высыпаний (меняется локализация очагов, соотношение экссудативных/лихеноидных компонентов)
- Хроническое рецидивирующее течение
- Аллергические заболевания в личном/семейном анамнезе
- Начало в раннем возрасте
- Сезонность обострений
- Провоцируют обострение: аллергены, раздражающие вещества, стресс
- Сухость кожи, белый дермографизм
- Хейлит
- Симптом Денни—Моргана, гиперпигментация периорбитальной области

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Данные анамнеза
- Клиническая картина

Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови (эозинофилия)
- Определение концентрации IgE в сыворотке крови
- Кожные аллергические пробы

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Себорейный дерматит
- Чесотка
- Ихтиоз обыкновенный
- Ограниченный нейродермит
- Микробная экзема
- Розовый лишай
- Дерматофития
- Лимфома кожи в ранней стадии
- Болезнь Дюринга

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Устранение воздействия аллергенов, гипоаллергенная диета
- Селективная фототерапия на очаги поражения

Фармакотерапия

- Антигистаминные ЛС
- Детоксикационные ЛС
- Гипосенсибилизирующие ЛС
- ГКС (системно и местно)
- Антисептики
- Стабилизаторы мембран тучных клеток
- ЛС, стимулирующие функцию коры надпочечников
- Иммунодепрессанты (при распространенном процессе)
- Психотропные ЛС (при нарушениях сна и присоединении невротических расстройств)
- Антибактериальные ЛС (при присоединении бактериальной инфекции)
- Ферменты (при нарушении функции поджелудочной железы)
- ЛС, нормализующие микрофлору кишечника (при нарушении микробиоценоза кишечника)
- Иммуномодуляторы (при наличии признаков вторичного иммунодефицита)

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 250

лее длительные, эффект от лечения не всегда выраженный);
- тяжелый АтД (распространенное или диффузное поражение, длительные обострения, редкие и непродолжительные ремиссии, выраженный зуд, лечение с незначительным и кратковременным улучшением).

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных морфологических элементов выделяют следующие формы АтД:
- экссудативная (отек, эритема, микровезикулы с мокнутием и образованием корок);
- эритематозно-сквамозная (эритема, шелушение в виде сливающихся очагов с нечеткими границами);
- эритематозно-сквамозная с лихенизацией (множественные папулы и лихенизация);
- лихеноидная (папулы сливаются в сплошные очаги со сравнительно четкими границами, имеется шелушение).

Этиология

АтД представляет собой полиэтиологическое заболевание. Важную роль играет наследственная предрасположенность, причем наследование носит полигенный характер с наличием ведущего гена, определяющего поражение кожи, и дополнительных генов. Наряду с этим манифестация заболевания зависит от воздействия средовых факторов риска. Экзогенные факторы риска способствуют развитию обострений и хроническому течению заболевания. Восприимчивость к средовым факторам зависит от возраста больного и его конституциональных особенностей (морфофункциональные характеристики ЖКТ, эндокринной, нервной, иммунной систем). Важная роль принадлежит пищевым и воздушным аллергенам.

Патогенез

В основе патогенеза АтД лежит хроническое аллергическое воспаление кожи. Главную роль в развитии заболевания играют иммунные нарушения. Ведущий иммунопатологический механизм состоит в 2-фазном изменении соотношения Т1 и Т2-хелперов. В острую фазу происходит активация Т2-хелперов, приводящая к образованию IgE-антител. Хроническая фаза болезни характеризуется преобладанием Т1-хелперов. В роли иммунного пускового механизма выступает взаимодействие аллергенов с IgE-антителами (реагинами) на поверхности тучных клеток и базофилов. Уже имеющееся аллергическое воспаление поддерживается за счет высвобождения медиаторов (гистамина, нейропептидов, цитокинов). Немаловажную роль играет наличие сопутствующих инфекционных заболеваний кожи и воздействие аутоантигенов.

Важную роль в поддержании хронического воспаления кожи при АтД играет инфекция кожи и аутоантигены. В последние годы особое внимание исследователей обращено на патогенетическое значение микробной и грибковой флоры кожи у больных АтД. Высокая частота присутствия у больных с АтД грибов рода *Malassezia furfur (Pityrosporum ovale, P. orbiculare)* на коже и грибов рода *Candida* на коже и в носоглотке была обнаружена многими исследователями (Mayser P., Gross A., 2000).

Известная этиологическая роль гноеродной и грибковой флоры в развитии инфекционных осложнений у больных АтД в настоящее время убедительно дополнена сведениями об их участии в патогенезе заболевания путем продукции специфических lgE, развития сенсибилизации и дополнительной активации дермальных лимфоцитов (Феденко Е.С., 2001; Воронина В.Р. и др., 2003; Armerding D. et al., 1993; Leung D.Y.M., 1997, 2003; Kawaguchi H., Akiyama K., 2003).

Клинические признаки и симптомы

В различные возрастные периоды для заболевания характерны определенная локализация и морфологические особенности кожных высыпаний. Основные

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 251

различия клинических проявлений заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов. Зуд служит постоянным симптомом независимо от возраста. Часто наблюдаются различные нарушения сна, изменения психоэмоционального состояния больных.

В возрасте до 2 лет преобладает экссудативная форма с гиперемией, отечностью, мокнутием и образованием корок. Высыпания локализуются на лице, на сгибательных и разгибательных поверхностях конечностей. К концу этого периода очаги локализуются преимущественно в складках крупных суставов, в области запястий и шеи.

Во втором возрастном периоде острые воспалительные явления и экссудация менее выражены, процесс носит характер хронического воспаления. Кожные проявления представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенизацией, множественными экскориациями и трещинами. После исчезновения высыпаний остаются участки гипо- или гиперпигментации. Формируется дополнительная складка нижнего века (симптом Денни—Моргана).

В подростковом возрасте и у взрослых преобладают явления инфильтрации с лихенизацией, эритема имеет синюшный оттенок. Папулы сливаются в очаги папулезной инфильтрации, характерна избирательность высыпаний в области верхней половины туловища, лица, шеи, верхних конечностей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз АтД устанавливают на основании данных анамнеза и особенностей высыпаний.

Диагностические критерии:

- кожный зуд;
- характерная возрастная динамика высыпаний на коже;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие аллергических заболеваний в личном или семейном анамнезе;
- начало в раннем возрасте;
- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, вещества раздражающего действия, пищевые продукты, эмоциональный стресс);
- сухость кожи;
- белый дермографизм;
- хейлит;
- симптом Денни—Моргана;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- повышение концентрации IgE в сыворотке крови;
- эозинофилия.

Рекомендуемые лабораторные исследования:

- клинический анализ крови;
- определение концентрации IgE в сыворотке крови;
- кожные аллергические пробы.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с себорейным дерматитом, чесоткой, ихтиозом обыкновенным, ограниченным нейродермитом, микробной экземой, розовым лишаем, дерматофитией, лимфомой кожи в ранней стадии, болезнью Дюринга.

Для **себорейного дерматита** характерно наличие очагов округлой формы с четкими границами, располагающихся в местах скопления сальных желез (волосистая часть головы, лоб, лицо, носогубные складки, нос, грудь, спина). Зуд и эритема выражены незначительно, чешуйки желтоватые. Отсутствует четкая сезонность заболевания, не выявляется увеличение концентрации IgE в крови.

При **чесотке** выявляются множественные зудящие папулы, чесоточные ходы, экскориации и корки. Очаги поражения локализуются на внутренних поверхностях конечностей, животе, на сосках, в области мошонки, на ягодицах, кистях. Выраженность зуда максимальна в вечернее и ночное время. При микроскопическом

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 252

исследовании соскоба элементов сыпи обнаруживается чесоточный клещ. Одновременно чесотка может наблюдаться у нескольких членов семьи или у лиц, находящихся в тесном бытовом контакте.

Ихтиоз обыкновенный начинается в грудном возрасте, характеризуется диффузным поражением кожного покрова в виде сухости, шелушения, фолликулярного кератоза. Шелушение на голенях — по типу рыбьей чешуи. Эритема, папулы, зуд обычно отсутствуют.

Ограниченный нейродермит чаще встречается в подростковом возрасте и у взрослых. Очаги поражения чаще располагаются на задней и боковых поверхностях шеи, на разгибательных поверхностях конечностей. Границы очагов четкие, центр представлен лихенизацией, далее располагается зона с множеством блестящих мелких папул коричневатого цвета. Периферическая часть буроватого цвета, с усилением кожного рисунка. Очаги поражения имеют фиксированный характер в течение многих лет.

Появлению симптомов микробной экземы предшествуют травма или воздействие возбудителя. Высыпания представлены эритематозно-отечными, везикулезными, папуло-везикулезными очагами округлой или овальной формы, на поверхности которых располагаются серозные или серозно-гнойные корочки и чешуйки. Зуд выражен незначительно.

Розовый лишай характеризуется появлением розового пятна диаметром 2 см и более с шелушением и желтоватым оттенком в центре. В дальнейшем образуется множество мелких эритематозных пятен с сухими складчатыми чешуйками по типу папиросной бумаги. Для заболевания характерна локализация по линиям Лангера. Зуд слабо выражен. При адекватном лечении клиническое выздоровление наступает в течение 5—7 нед.

При **дерматофитии** очаги поражения представлены кольцевидными эритематозными бляшками с шелушением, иногда с образованием везикул. Границы четкие. Зуд незначительный или отсутствует. Диагноз подтверждается обнаружением возбудителя при микроскопическом исследовании соскобов с пораженной кожи.

Лимфома возникает у взрослых больных. Отмечается склонность к формированию инфильтративно-бляшечных очагов поражения с мучительным зудом. При гистологическом исследовании определяется характерная патоморфологическая картина.

Для **болезни Дюринга** характерны преимущественно везикулезные, папулезные, уртикарные высыпания, располагающиеся сгруппированно, чаще локализующиеся на разгибательных поверхностях конечностей. При постановке диагноза следует обращать внимание на непереносимость галогенов, глютенов, эозинофилию, выявление эозинофилов в содержимом пузырей, определение IgA при иммуноморфологическом исследовании и характерные морфологические особенности.

Общие принципы лечения

Лечение должно быть комплексным, с воздействием на все звенья патогенеза. Его следует проводить с учетом особенностей клинических проявлений и степени тяжести заболевания. Прежде всего необходимо исключить воздействие аллергенов, послуживших пусковым фактором. Системная терапия включает в себя применение антигистаминных, детоксикационных, гипосенсибилизирующих ЛС, ГКС. При поражении других органов и систем используются дополнительные ЛС. Наряду с системной проводится местная терапия.

Способы устранения воздействия аллергенов:

- необходимо исключить контакт с домашними животными;
- следует ежедневно проводить влажную уборку жилых помещений;
- в квартире не должно быть большого количества мягкой мебели и ковров;
- в качестве наполнителя подушек следует использовать синтетический материал;
- необходимо устранить избыточную влажность и очаги плесени в жилых помещениях;

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 253

- следует исключить контакт кожных покровов с шерстяными, меховыми, синтетическими тканями;
- необходимо воздерживаться от применения синтетических моющих средств;
- следует соблюдать гипоаллергенную диету (с исключением облигатных пищевых аллергенов, экстрактивных веществ, острых блюд, алкоголя, а также ограничением поваренной соли и углеводов). Диету подбирают после определения продуктов, употребление которых способствует возникновению аллергии. Рекомендуется исключить из рациона цитрусовые, орехи, рыбу и рыбные продукты, птицу, шоколад, кофе, копченые изделия, уксус, горчицу, майонез и прочие специи, хрен, редиску, редьку, томаты, баклажаны, грибы, яйца, молоко, клубнику, землянику, дыню, ананас, сдобное тесто, мед.

Фармакотерапия легкого АтД

Пимекролимус, 1% крем, наносить на участки начинающегося обострения 1—2 р/день, 10—14 сут, при нарастании обострения — применение наружных стероидов ***или***

Алклометазона дипропионат, 0,05% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 10—14 сут ***или***

Гидрокортизона бутират наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 10—14 сут ***или***

Метилпреднизолона ацепонат, 0,1% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 10—14 сут ***или***

Мометазона фуроат 0,1% (мазь, крем, лосьон) наносить на пораженные участки 1 р/сут, 10—14 сут ***или***

Бриллиантовый зеленый, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 10—14 сут ***или***

Метилтиониния хлорид, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 10—14 сут ***или***

Фукорцин, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 10—14 сут

±

Нафталанская нефть, 2—5% паста или крем, наносить на очаги поражения 1—2 р/сут, 10—14 сут

±

Пиритион цинк активированный (спрей 0,2%, крем 0,2%) 2 р/день ***или***

Пиритион цинк активированный (шампунь 1%) 2—3 р/нед

±

Селективная фототерапия на очаги поражения, 0,01—0,02 Дж/см² с постепенным (через каждые 1—3 сеанса) увеличением дозы на 0,01—0,02 Дж/см² до максимального значения 0,2—0,25 Дж/см², 5 р/нед, 20—25 сеансов

±

Дезлоратадин внутрь по 0,005 г 1 р/сут, 7—10 сут ***или***

❖➤ **Пимекролимус (крем Элидел)** является клеточно-селективным ингибитором и принадлежит к классу аскомициновых макролактамов, выполняя функцию антагониста кальциневрина. Особая структура молекулы придает веществу липофильные свойства, что обусловливает его высокое сродство к коже и кожную селективность противовоспалительного действия. Пимекролимус (крем Элидел) специфично связывается с цитозольным рецептором, макрофилином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу кальциневрин, необходимую для транслокации нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов в ядро. В результате, блокируя транскрипцию ранних цитокинов, он подавляет активацию Т-лимфоцитов, в частности, ингибирует синтез в человеческих Т-лимфоцитах IL-2, IL-3, IL-4, IL-8, IL-10, INF, TNF и пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 254

Лоратадин внутрь по 0,01 г 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Клемастин внутрь по 0,001 г 2—3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Фексофенадин внутрь по 180 мг 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь по 0,025 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлорфенамин внутрь по 8 мг 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Эбастин внутрь по 10 мг 1 р/сут, 7—10 сут

(антигистаминные ЛС 1-го поколения необходимо назначать последовательно, чередуя используемый препарат каждые 7—10 сут)

±

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 5—10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 10—15 введений ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 5—10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 10—15 введений.

При наличии единичных очагов поражения с минимальными клиническими проявлениями, слабым зудом можно ограничиться местным лечением. При неэффективности терапии необходимо расширять спектр лечебных мероприятий.

Фармакотерапия АтД средней тяжести

Натрия хлорида р-р изотонический, в/в капельно по 200—400 мл 2—3 р/нед, 4—7 введений ***или***
Поливидон, в/в капельно по 200—400 мл 2—3 р/нед, 4—7 введений

+

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 5—10 мл 1 р/сут, 10—15 введений ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 5—10 мл 1 р/сут, 10—15 введений

+

Дезлоратадин внутрь по 0,005 г 1 р/сут, до 1,5—2 мес ***или***
Лоратадин внутрь по 0,01 г 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Клемастин внутрь по 0,001 г 2—3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Фексофенадин внутрь по 180 мг 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь по 0,025 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлорфенамин внутрь по 8 мг 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Эбастин внутрь по 10 мг 1 р/сут, 7—10 сут

(в случае использования антигистаминных ЛС 1-го поколения их необходимо назначать последовательно, чередуя препараты каждые 7—10 сут, на протяжении 1,5—2 мес)

±

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений ***или***
Клемастин, 0,1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений

+

Кетотифен внутрь по 0,001 г 2 р/сут, 2—3 мес

+

Эриус представляет собой фармакологически активный метаболит известного H_1-антагониста лоратадина — дезлоратадина и по этой причине, минуя в своем метаболизме стадию «пролекарства», в очень малой степени зависит от системы цитохрома Р450, в силу чего в большой степени не обладает побочными эффектами предшествующих ему антигистаминов. Эриус обладает тройным действием — противоаллергическим, противовоспалительным и антигистаминным. Эриус обнаруживает высокое сродство к H_1-рецепторам и ингибирует выработку IL-4, IL-6, IL-13 и других цитокинов. Его эффективность не зависит от приема пищи и стабильна при однократном приеме в день. Клинический опыт доказывает целесообразность применения Эриуса при АтД.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 255

Пимекролимус наносить в начале обострения для его абортирования 1—2 р/сут, при продолжающемся развитии обострения — применение наружных стероидов ***или***

Алклометазона дипропионат, 0,05% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 15—30 сут ***или***

Гидрокортизона бутират наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 15—30 сут ***или***

Метилпреднизолона ацепонат, 0,1% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 15—30 сут ***или***

Мометазона фуроат 0,1% (мазь, крем, лосьон) наносить на пораженные участки 1 р/сут, 15—30 сут

+

Бриллиантовый зеленый, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 15—30 сут ***или***

Метилтиониния хлорид, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 15—30 сут ***или***

Фукорцин, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 15—30 сут

+

Нафталанская нефть, 2—5% паста или крем, наносить на очаги поражения 1—2 р/сут, 10—14 сут

±

Пиритион цинк активированный (аэрозоль 0,2%, крем 0,2%) 2 р/день ***или***

Пиритион цинк активированный (шампунь 1%) 2—3 р/нед

±

Глицирризиновая кислота внутрь по 0,05—0,1 г 2—4 р/сут, 2—4 мес

±

Селективная фототерапия на очаги поражения, 0,01—0,02 Дж/см² с постепенным (через каждые 1—3 сеанса) увеличением дозы на 0,01—0,02 Дж/см² до максимального значения 0,2—0,25 Дж/см², 5 р/нед, 20—25 сеансов.

Крем Элидел (пимекролимус) хорошо переносится взрослыми, детьми и младенцами даже при аппликациях на чувствительные области лица и шеи. Он не влияет на структуру кожи и, в отличие от кортикостероидов, не вызывает ее атрофии и не приводит к другим побочным эффектам, свойственным стероидам. Крем Элидел (пимекролимус) обладает благоприятным профилем безопасности: во всех исследованиях не было зарегистрировано каких-либо системных побочных эффектов у больных, леченных в течение года. Раннее применение крема Элидел (пимекролимус) при начинающемся обострении АтД позволяет купировать нарастание воспаления и в целом ряде случаев избежать применения наружных глюкокортикоидов.

Фармакотерапия тяжелого АтД

Натрия хлорида р-р изотонический, в/в капельно по 200—400 мл 2—3 р/нед, 4—7 введений ***или***

Поливидон, в/в капельно по 200—400 мл 2—3 р/нед, 4—7 введений

+

К новому поколению наружных стероидов относится **Элоком**. От других глюкокортикоидов его выгодно отличает отсутствие молекул фтора в молекуле и внегеномный механизм противовоспалительного действия, в результате чего при применении Элокома существенно меньше риск развития побочных эффектов. Различные формы Элокома — крем, мазь и лосьон позволяют наносить препарат практически на любые участки кожного покрова как у детей, взрослых, так и у пожилых пациентов. Элоком показан прежде всего при АтД и применяется 1 раз в день при обострениях или с интервалом в 1—2 дня в качестве поддерживающей терапии.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 256

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 5—10 мл 1 р/сут, 10—15 введений ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 5—10 мл 1 р/сут, 10—15 введений

+

Дезлоратадин по 0,005 г 1 р/сут, до 1,5—2 мес ***или***
Клемастин внутрь по 0,001 г 2—3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь по 0,025 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлорфенамин внутрь по 8 мг 3 р/сут, 7—10 сут

(в случае использования антигистаминных ЛС 1-го поколения их необходимо назначать на протяжении 1,5—2 мес, чередуя используемые препараты каждые 7—10 сут)

±

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений ***или***
Клемастин, 0,1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений

+

Кетотифен внутрь по 0,001 г 2 р/сут, 4—6 мес

+

Алклометазона дипропионат, 0,05% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 30—45 сут ***или***
Гидрокортизона бутират наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 30—45 сут ***или***
Метилпреднизолона ацепонат, 0,1% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 30—45 сут ***или***
Мометазона фуроат 0,1% (мазь, крем, лосьон) наносить на пораженные участки 1 р/сут, 15—30 сут ***или***
Пимекролимус, 1% крем, наносить 1—2 р/день на этапе угасания обострения для предупреждения новых рецидивов

+

Бриллиантовый зеленый, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 30—45 сут ***или***
Метилтиониния хлорид, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 30—45 сут ***или***
Фукорцин, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 30—45 сут

±

Пиритион цинк активированный (аэрозоль 0,2%, крем 0,2%) 2 р/день ***или***
Пиритион цинк активированный (шампунь 1%) 2—3 р/нед

±

Нафталанская нефть, 2—5% паста или крем, наносить на очаги поражения 1—2 р/сут, 35—45 сут

➽ В результате первых клинических исследований в конце 90-х гг. уже было доказано, что 1% **пимекролимус — крем Элидел** эффективно контролирует зуд, эритему и отек у младенцев и детей, больных АтД: значительное угасание симптомов наблюдалось уже в течение первой недели терапии, причем этот эффект сохранялся на протяжении последующих 6 недель исследования, а снижение зуда и улучшение сна наступало через 2—3 дня от начала терапии. У взрослых к 3-му дню терапии наблюдалось достоверное уменьшение зуда, значительное снижение потребности в кортикостероидах и количества эпизодов. Отмечен также профилактический эффект крема Элидел, примененного в периодах частичных ремиссий АтД.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 257

±

Этимизол, 1,5% р-р, в/м 60—75 мг/сут, 1 мес

±

ПУФА 4 р/нед, 15—25 сеансов.

Фармакотерапия при тяжелом торпидном распространенном процессе или резистентности к предыдущему лечению

Дексаметазон в/в 4—6 мг/сут, 5—7 сут с постепенным снижением дозы вплоть до отмены в течение 7—14 сут ***или***
Дексаметазон в/м 4—6 мг/сут, 5—7 сут с постепенным снижением дозы вплоть до отмены в течение 7—14 сут ***или***
Преднизолон в/в 40—60 мг/сут, 5—7 сут с постепенным снижением дозы вплоть до отмены в течение 7—14 сут ***или***
Преднизолон в/м 40—60 мг/сут, 5—7 сут с постепенным снижением дозы вплоть до отмены в течение 7—14 сут

±

Бетаметазона динатрия фосфат/бетаметазона дипропионат в/м 1—2 мл, 1 или 2 введения с интервалом 7—10 сут

±

Циклоспорин внутрь 2,5—5 мг/кг/сут до достижения клинического эффекта с последующим снижением дозы до 0,5—1,0 мг/кг/нед под контролем состояния кожи вплоть до отмены

(если в течение 6 нед отсутствует эффект на фоне применения максимальной дозы, использование препарата следует прекратить)

+

Натрия хлорида р-р изотонический, в/в капельно по 200—400 мл 2—3 р/нед, 4—7 введений ***или***
Поливидон, в/в капельно по 200—400 мл 2—3 р/нед, 4—7 введений

+

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 5—10 мл 1 р/сут, 10—15 введений ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 5—10 мл 1 р/сут, 10—15 введений

+

Дезлоратадин по 0,005 г 1 р/сут, до 1,5—2 мес ***или***
Клемастин внутрь по 0,001 г 2—3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь по 0,025 г 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Хлорфенамин внутрь по 8 мг 3 р/сут, 7—10 сут

(в случае использования антигистаминных препаратов 1-го поколения их необходимо чередовать каждые 7—10 сут, при необходимости назначая их до 1,5—2 мес)

±

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений ***или***
Клемастин, 0,1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут на ночь, 10—15 введений

+

Кетотифен внутрь по 0,001 г 2 р/сут, 4—6 мес

+

Алклометазона дипропионат, 0,05% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 30—45 сут ***или***
Гидрокортизона бутират наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 30—45 сут ***или***
Метилпреднизолона ацепонат, 0,1% мазь, наносить на пораженные участки 2—3 р/сут, 30—45 сут ***или***
Мометазона фуроат 0,1% (крем, мазь, лосьон) наносить на пораженные участки 1 р/сут, 30—45 сут

+

Бриллиантовый зеленый, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 30—45 сут ***или***
Метилтиониния хлорид, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 30—45 сут ***или***
Фукорцин, р-р спиртовой, наносить на пораженные участки 1—2 р/сут, 30—45 сут

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 258

+

Нафталанская нефть, 2—5% паста или крем, наносить на очаги поражения 1—2 р/сут, 35—45 сут.

Особенности фармакотерапии в зависимости от преобладания в клинической картине того или иного компонента

При наличии экссудативных проявлений к указанному лечению добавляют:

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в 5—10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 10—15 введений ***или***

Кальция глюконат, 10% р-р, в/м 5—10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 10—15 введений

+

Гидрокортизона ацетат/окситетрациклина гидрохлорид, аэрозоль, на очаги поражения 2—4 р/сут, 5—7 сут ***или***

Мометазона фуроат 0,1% (лосьон, крем) на очаги поражения 1—2 р/сут, 5—7 сут

±

Пиритион цинк активированный (аэрозоль 0,2%) 2—3 р/день.

При поражении волосистой части головы, области шеи:

Пиритион цинк активированный (шампунь 1%) 2—3 р/нед.

При нарушениях сна и присоединении невротических расстройств:

Бензодиазепин внутрь по 0,0005 г 1—2 р/сут, 1—4 нед ***или***

Валерианы экстракт внутрь по 20—30 кап. через 30 мин после еды 2—4 р/сут, 1—4 нед ***или***

Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид внутрь по 0,25—0,5 г 3 р/сут, 1—4 нед ***или***

Глицин внутрь по 100 мг 2—4 р/сут, 1—4 нед ***или***

Нитразепам внутрь по 0,005 г 1 р/сут на ночь, 1—4 нед ***или***

Оксазепам внутрь по 0,01 г 1—2 р/сут, 1—4 нед ***или***

Пиона настойка внутрь по 30—40 кап. 2—4 р/сут, 1—4 нед ***или***

Фенобарбитал/эрготамина тартрат/алкалоиды красавки внутрь по 1 табл. 3 р/сут, 1—4 нед.

Применяют также комбинированные фитопрепараты.

В случае присоединения вторичной инфекции:

Гентамицин/гетаметазон, 0,1% крем, мазь, наносить на очаги поражения 2 р/сут, 5—7 сут ***или***

Бетаметазон/клотримазол/гентамицин (крем, мазь) наносить на очаги поражения 2 р/сут, до 10—14 сут ***или***

Натамицин/неомицин/гидрокортизон наносить на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***

Клотримазол/беклометазон наносить на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***

Мупироцин, 2% мазь, наносить на очаги поражения 1—3 р/сут, 5—7 сут ***или***

Фузидовая кислота, крем, наносить на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***

Бетаметазона валерат/фузидовая кислота, крем, наносить на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***

Удачным комбинированным стероидным средством является препарат **Тридерм** (крем или мазь), содержащий глюкокортикоид бетаметазон, антимикотик клотримазол и антибиотик гентамицин. Противовоспалительный эффект стероида приводит к уменьшению эритемы, отечности, устранению зуда. Клотримазол подавляет грибковую инфекцию, а гентамицин устраняет развитие пиодермии. Тридерм показан при АтД с риском вторичного инфицирования кокковой и микотической флорой. Применяют Тридерм обычно 2 раза в день на пораженные участки кожи легким втиранием до устранения основных симптомов заболевания.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 259

Гидрокортизона ацетат/фузидовая кислота, крем, наносить на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—7 сут ***или***
Пиритион цинк активированный (аэрозоль 0,2%) 2—3 р/день ***или***
Пиритион цинк активированный (шампунь 1%) 2—3 р/нед.

При нарушении ферментативной функции поджелудочной железы:

Панкреатин внутрь по 1 капс. или 1 табл. 3 р/сут, 2—3 нед ***или***
Панкреатин/компоненты желчи/гемицеллюлоза по 1 драже 3 р/сут во время еды, 2—3 нед.

При склонности к запорам рекомендуется использовать препараты, содержащие компоненты желчи. При наличии неустойчивого стула следует применять препараты, не содержащие компонентов желчи.

При нарушении микробиоценоза кишечника:

ЛС, содержащие бифидобактерии, внутрь по 5 доз 3 р/сут за 30 мин до еды, 3—4 нед ***или***
ЛС, содержащие лактобактерии, внутрь по 5 доз 3 р/сут за 30 мин до еды, 3—4 нед.

При наличии клинических и лабораторных признаков вторичного иммунодефицитного состояния:

Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота, 0,01% р-р, 1 мл 1 р/сут на ночь, 5—14 сут ***или***
Синтетический гексапептид, 0,005% р-р, в/м по 1,0 мл 2 р/нед, 7—10 введений ***или***
Синтетический мурамилдипептид внутрь 10 мг 1 р/сут, 10 сут ***или***
Экстракт полипептидов из культуры костномозговых клеток млекопитающих в/м 3,0 мг в 1 мл натрия хлорида р-ра изотонического 1 р/2 сут, 6 введений.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Необоснованное длительное системное применение ГКС может привести к развитию тяжелых форм заболевания, резистентных к проводимой терапии, а также к возникновению системных побочных эффектов.

Ошибки и необоснованные назначения

Системное применение ГКС при легком ДН. Длительная терапия ГКС для системного применения.

Оценка эффективности лечения

Устранение или уменьшение выраженности воспаления и кожного зуда. Предотвращение или устранение вторичной бактериальной инфекции.

Прогноз

Определение прогноза затруднительно. Почти у половины больных клинические признаки заболевания исчезают к 15-летнему возрасту, у остальных (45—60%) они могут сохраняться на протяжении всей жизни.

Литература

1. *Атопический дерматит: Рекомендации для практических врачей. Под общ. ред. Хаитова Р.М. и Кубановой А.А. М., 2002.*
2. *Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999.*
3. *Кожные и венерические болезни. Руководство в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999; 2: 23—47.*
4. *Кочергин Н.Г., Потекаев Н.С. Циклоспорин А при атопическом дерматите (механизмы иммуносупрессии и клиническая эффективность). М., 1999.*
5. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.Р. Аллергические заболевания. М., 1999.*
6. *Суворова К.Н., Антоньев А.А., Довжанский С.И., Писаренко М.Ф. Атопический дерматит. Саратов: Изд-во Саратовского Университета, 1989.*

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 260

Скин-кап в терапии АтД

Особенностью течения АтД в настоящее время можно считать инверсию клинических проявлений, связанную с формированием осложненных форм патологии в 25—34% случаев. Инфекционные осложнения АтД, вызываемые пиококками, грибами, вирусами или их ассоциациями, в немалой степени связаны с дисфункцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушением синтеза интерферона и функциональной активности естественных киллеров. При этом грибы и бактерии играют непосредственную роль в поддержании не только инфекционного, но и аллергического воспаления.

Высокая частота контаминации кожи больных АтД микробной и грибковой флорой, субклинические и латентные формы инфекционных поражений в сочетании с распространенностью вторичных иммунодефицитных состояний, наличием «входных ворот» для инфекции в виде экскориаций создают дополнительные трудности в выборе адекватной наружной терапии. Очевидно, что расширение арсенала топических средств терапии АД является важной проблемой.

В настоящее время в терапии АД, в том числе его осложненных форм, хорошо зарекомендовал себя нестероидный препарат **Скин-кап** на основе активированного пиритиона цинка, который оказывает высокое антибактериальное, противогрибковое и выраженное противовоспалительное действие. Сочетание указанных свойств с отсутствием системного действия позволяет применять его в независимости от локализации и площади поражения кожи, длительности терапии.

Так, в исследовании д-ра мед. наук, доцента Казанского государственного медицинского университет Маланичевой Т.Г. и соавт. при обследовании 60 детей с АтД в возрасте от 3 до 15 лет, имеющих хроническое рецидивирующее течение и резистентность к противоаллергической терапии, выявлена грибковая колонизация кожных покровов (преимущественно *Candida, Rodotorula*, мицелиальные дерматофиты), которая в 75% случаев ассоциировалась с бактериальной флорой. В качестве наружного средства лечения всем детям был назначен Скин-кап. У детей с инвазивным кандидозом в состав лечения включали системный антимикотик. На фоне проводимой терапии отмечался положительный клинический эффект в 85,5% случаев, что проявилось в снижении индекса SCORAD в 3 раза, сокращении периода обострения и продлении ремиссии. По данным исследования клинической эффективности Скин-кап д-ра мед. наук, профессора Кунгурова Н.В. — директора Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, г. Екатеринбург, с соавт., была установлена высокая эффективность лечения с достижением клинической ремиссии у 94,3%, снижением индекса SCORAD в 2,7—3,0 раза. В работе ст. науч. сотр. НИИ им. И.И. Мечникова, РАМН, г. Москва, Мокроносовой М.А. было отмечено снижение колонизации кожи *S. aureus* на фоне монотерапии Скинкапом у 67,92% больных при полной элиминации у 20,75%, которое сочеталось с высокой терапевтической эффективностью — 90,5% и формированием стойкой ремиссии по окончании курса лечения — до 8 месяцев [3].

Сочетание высокой терапевтической эффективности, формирование длительной ремиссии при применении препарата Скин-кап, обладающего, помимо противовоспалительного, противогрибковым и антибактериальным действием, согласуется с мировыми данными о снижении степени тяжести АтД при включении в его терапию средств, направленных на снижение колонизации кожи

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 261

грибковой и бактериальной флорой, которая в настоящее время рассматривается не только как причина осложнений АтД, но и как патогенетический фактор данного заболевания, определяющий продукцию специфических lgE, развитие сенсибилизации и дополнительной активации дермальных лимфоцитов, а также влияние на апоптоз клеток воспаления.

Литература

1. *Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кенинсфест Ю.В., Мирина Ю.Г., Ведерникова С.В. Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых. Вестник дерматологии и венероглогии, 2004; 3: 24—29, 2003.*
2. *Маланичева Т.Г. Диагностика и лечение АД у детей, осложненного микотической инфекцией. Российский аллергологический журнал, 2004; 2: 90—93.*
3. *Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Кашаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи St. aureus и течение АД. Российский аллергологический журнал, 2004; 1: 58—61.*
4. *Материалы научно-практической программы «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика». М., 2004.*

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 262

Применение препарата Элоком при АтД

АтД — это один из самых частых дерматозов, заболеваемость которым в мире, по разным данным, составляет до 5%. Различные клинические проявления АтД характеризуются мозаичностью и нередко приводят к формированиию «атопической личности» с выраженным психосоматическим компонентом. Все это лежит в основе известных и постоянных трудностей в лечении больных АтД.

Начинаясь клинически по большей части на первом году жизни, АтД в половине случаев заканчивает свое развитие с угасанием всей клинической симптоматики в течение первых 3 лет жизни. В тех же случаях, где имеется выраженная наследственная предрасположенность к атопии, заболевание может развиваться долгие годы с формированием типичной кожной симптоматики. Однако и при таком длительном течении клинические проявления АтД постепенно угасают и полностью исчезают в подавляющем большинстве случаев к 40—45 годам жизни.

Клиническая картина АтД достаточно полиморфна и в большинстве случаев типична. Еще в начале 80-х гг. были разработаны две группы диагностических критериев АтД взрослых, признанные сегодня как критерии Rajka.

Современные терапевтические подходы к АтД разнообразны как по механизмам действия препаратов и методов, так и по скорости наступления терапевтического эффекта. Это предоставляет врачу возможность выбора конкретного метода лечения для конкретного больного в зависимости от индивидуальной выраженности клинической симптоматики.

Среди всех существующих наружных методов терапии АтД первое место по эффективности принадлежит, по мнению как врачей, так и самих пациентов, кортикостероидным средствам. Сегодня все существующие наружные кортикостероидные препараты принято делить по активности на четыре класса. В числе препаратов третьего класса находится мометазон фуроат, действующее вещество препарата Элоком.

Говоря об Элокоме, необходимо иметь в виду, что он по праву относится к наружным глюкокортикостероидам нового поколения. Основное положительное отличие мометазона от других препаратов этого класса активности заключается в том, что он не является фторированным, а содержит группу хлора в 9-й и в 21-й позициях молекулы. Такое химическое строение позволяет совместить высокую активность галогена с практическим отсутствием побочных эффектов, характерных для фторсодержащих препаратов. Сначала это было доказано в двойных слепых сравнительных с плацебо исследованиях на больных АтД. Затем были проведены сравнительные исследования Элокома с другими кортикостероидами, которые продемонстрировали достоинства и преимущества мометазона.

Одно из главных преимуществ **Элокома** заключается еще и в том, что в силу пролонгированного действия он может применяться 1 раз в день, что позволяет получить такой же клинический эффект, что и при многократном применении других препаратов этого класса. Последнее обстоятельство создает огромное удобство в лечении.

За последние годы накоплен большой опыт применения Элокома при АтД как в составе комплексного лечения, так и в виде монотерапии. В целом под нашим наблюдением находилось 432 больных АтД разных возрастных групп, клинических форм, тяжести клинической картины и чувствительности к проводимому лечению.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 263

В качестве основных критериев оценки эффективности использовался разработанный нами Дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), в основе которого лежит 4-балльная система оценки выраженности любого из наблюдаемых симптомов заболевания, а также международно признанные стандарты SCORAD и EASI.

Препарат наносили 1 раз в день, обычно вечером легким втиранием в очаги поражения. При тяжелых формах заболевания в начале курса терапии Элоком применялся в комплексе с системными средствами по показаниям. В более легких случаях осуществлялась монотерапия Элокомом.

При общей оценке окончательных результатов терапии на участках применения Элокома регресс оцениваемых клинических параметров в среднем составлял от 78 до 85%. По результатам ДИШС, оцененного в динамике лечения (на 5-й и 10-й дни), выявилась явная тенденция к более быстрому регрессу воспалительных компонентов АтД на участках применения Элокома по сравнению с другими средствами. Если исходный среднегрупповой ДИШС при АтД составил 9,5±0,9, то к концу первой недели терапии он уже был на уровне 6,2±2,0. Переносимость и удобство применения препарата, по оценке самих больных, были хорошими и очень хорошими.

Эти данные позволяют рекомендовать Элоком при АтД, особенно там, где воспалительные явления более выражены и где есть необходимость получить быстрый клинический эффект.

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 264

Локоид: негалогенизированный глюкокортикостероидный препарат сильного действия

Эффективность: Локоид — негалогенизированный глюкокортикостероидный препарат, относящийся, по международной классификации, к 3-й (сильной по действию) группе топических глюкокортикостероидов, к которой отнесено большинство широко применяемых галогенизированных средств, содержащих бетаметазона валерат 0,1%, мометазона фуроат 0,1%, флуоцинолона ацетонид 0,025%, триамцинолона ацетонид 0,1%. Показана сходная эффективность Локоида с этими средствами при таких заболеваниях, как атопический, себорейный и контактный дерматит, различные виды экземы, псориаз.

Локоид имеет выраженное местное противовоспалительное, противоаллергическое, антипролиферативное, антиэкссудативное действие. Уменьшает выраженность клинических проявлений кожных заболеваний: высыпаний, эритемы, сухости, лихенификации, гиперемии, отека, инфильтрации и субъективных ощущений. Улучшает качество жизни.

Безопасность: Локоид обладает высокой безопасностью, обусловленной особой фармакокинетикой и отсутствием в его составе галогенов.

Гидрокортизона 17-бутират, абсорбируясь через кожу, быстро метаболизируется до гидрокортизона. Таким образом, в системный кровоток попадает слабый глюкокортикостероид гидрокортизон с минимальным системным воздействием и коротким периодом полувыведения, практически идентичным таковому у естественного, вырабатываемого надпочечниками гидрокортизона.

Периоды полувыведения глюкокортикоидов из плазмы крови (в мин):

- гидрокортизон 90
- гидрокортизона бутират 90—120
- метилпреднизолон/триамцинолон >200
- бетаметазона/дексаметазон >300

В сравнении с препаратами бетаметазона валерата, триамцинолона и флуоцинолона ацетонида Локоид меньше подавляет гипофизарно-надпочечниковую систему и слабее действует на синтез коллагена. Он разрешен к применению у детей с 6 месяцев.

Достоверность: эффективность и безопасность Локоида при глюкокортикоидчувствительных заболеваниях кожи подтверждена в целом ряде достоверных исследований:

Заболевание	Число и тип исследования (количество больных)
Экзема/дерматит	14 — открытые (1139) 44 — двойные слепые (1651)
Псориаз	7 — открытые (109) 22 — двойные слепые (851)

Фармакоэкономика: сравнение Локоида с другими глюкокортикостероидными топическими препаратами (алклометазона дипропионатом, бетаметазона валератом, метилпреднизолона ацепонатом, мометазона фуроатом, триамцинолона ацетонидом, флуоцинолона ацетонидом) по таким параметрам, как эффективность, кратность назначения, стоимость и количество расходуемого препарата, показало экономическую выгоду использования гидрокортизона бутирата.

Выводы: среди современных наружных глюкокортикостероидов Локоид имеет одно из лучших сочетаний эффективности, безопасности и фармакоэкономики.

Литература

1. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Федоров С.М. и др. Применение мази Локоид

G-17-02_V.qxd 07.02.05 17:28 Page 265

при лечении некоторых дерматозов: В помощь практическому врачу. Вестник дерматологии и венерологии, 1993; 69: 3, 64—65.

2. *Aschoff S., Leonhardi G. Comparative Clinical and Pharmacological Studies of Various Topical Corticosteroids Carried out in Children Akt. Dermatol. 1980; 6: 197—202.*
3. *Finsi A.F. The clinical efficacy of hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) ointment and betametasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis Clinical Trials Journal 1981; 18: 128—137.*
4. *Polano M.K. Kanaar P. A clinical trial with hydrocortisone butyrate cream in eczema. British Journal of Dermatology 1973; 88: 83—84.*
5. *Visscher H.W. Ebels J.T. Roders G. A. a. o. Randomised crossover comparison of adrenal supressive effects of dermal creams containing glucocorticosteroids.*
6. *Eur. J. Clin. Pharmacol. 1995; 48: 123—125.*

18_GLAVA.qxd 04.02.05 15:20 Page 266

Глава 18. Болезнь Дарье

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Молочная кислота
Мочевины пероксид
Салициловая кислота 745

Витамины
Витамин Е 641
Никотиновая кислота
Ретинол 738
Видестим 640
Ретинола пальмитат 740
Рибофлавин

Ретиноиды
Ацитретин

Болезнь Дарье (вегетирующий фолликулярный кератоз) представляет собой наследственный дерматоз, характеризующийся нарушением процессов ороговения по типу дискератоза.

Эпидемиология

Точные данные о распространенности болезни Дарье отсутствуют.

Классификация

Выделяют **4 клинические формы дерматоза**:
- классический фолликулярный дискератоз;
- локализованный (линейный или зостериформный) дискератоз;
- изолированную форму (бородавчатая дискератома);
- везикулезно-буллезную форму.

Этиология

Возможная локализация дефектного гена — 12g23—g24. Наследуется аутосомно-доминантно с вариабельной пенетрантностью гена, поражаются оба пола.

Патогенез

В основе заболевания лежат структурные изменения десмосом, нарушения формирования комплексов тонофиламенты-десмосомы, дефект в межклеточном цементе, являющиеся основой акантолиза, а также вакуолизация отдельных эпителиоцитов с конденсацией в них тонофиламентов, приводящая к образованию двух типов дискератотических клеток — круглых тел и зерен.

Важными факторами в патогенезе заболевания являются уменьшение активности ряда ферментов, участвующих в процессах кератинизации (НАДФ-зависимые ферменты, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа), снижение клеточного иммунитета и содержания цинка в эпидермисе. Кроме того, возможна роль недостаточности витамина А, нарушения метаболизма ненасыщенных жирных кислот.

18_GLAVA.qxd 04.02.05 15:20 Page 267

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — болезнь Дарье

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Развивается в детском/подростковом возрасте
- Ухудшение летом

Классический фолликулярный дискератоз

- Множественные гиперкератические папулы на себорейных участках, склонные к слиянию

Локализованная форма

- Зостериформное/линейное расположение очагов на ограниченных участках

Изолированная форма (бородавчатая дискератома)

- Крупные бородавчатые бляшки и типичные узелки на тыле кистей и стоп

Везикулезно-буллезная форма

- Папулы, пузырьки и мелкие пузыри в крупных складках, на боковых поверхностях шеи
- Диффузная кератодермия/точечный кератоз на ладонях и подошвах

Ранний признак

- Ладонные ямки (расширенные поры потовых желез)
- Дистрофические изменения ногтей
- Возможно поражение слизистых

Системная патология

- Аномалии скелета
- Поражение глаз
- Умственная отсталость
- Эпилепсия
- Эндокринопатии
- Нарушения клеточного звена иммунитета

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Данные анамнеза
- Семейный анамнез
- Гистологическое исследование биоптата кожи из очага

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Бородавчатая дисплазия эпидермиса (болезнь Левандовского—Лютца)
- Бородавчатый акрокератоз (веррукозный акрокератоз Хопфа)
- Красный плоский лишай
- Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка (болезнь Хейли—Хейли)

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Фармакотерапия

- Препараты витамина А (под контролем функции печени и почек)
- Гепатопротекторы
- Витамины
- Кератолитические ЛС (местно)
- Антибактериальные ЛС, антисептики (при присоединении инфекции)

Физиотерапия

- Ванны: сульфидные, радоновые
- Лазеротерапия
- Диатермокоагуляция
- Криотерапия

18_GLAVA.qxd 04.02.05 15:20 Page 268

Клинические признаки и симптомы

Болезнь Дарье развивается, как правило, в детском или подростковом возрасте. Течение заболевания хроническое, постепенно прогрессирующее, с ухудшением под влиянием УФ-лучей в летний период.

Клинические проявления дерматоза характеризуются множественными гиперкератотическими плотными папулами, обычно фолликулярными, диаметром от 0,2 до 0,5 см, имеющими шаровидную форму с плоской или папилломатозной поверхностью, покрытой чешуйкой. Цвет папул колеблется от серовато-коричневого до цвета нормальной кожи. При слиянии узелков образуются вегетирующие, веррукозные очаги с мокнутием в складках. Высыпания располагаются, как правило, симметрично, преимущественно на т.н. себорейных участках (лице, волосистой части головы, за ушными раковинами, в области грудины, между лопатками, в крупных складках).

Локализованная форма болезни Дарье характеризуется зостериформным или линейным расположением очагов на ограниченных участках.

При изолированной форме фолликулярного дискератоза (бородавчатая дискератома) наряду с типичными узелками на тыле кистей и стоп появляются полигональные папулы, часто имеющие бородавчатую поверхность. При их слиянии образуются крупные веррукозные бляшки, клинически напоминающие изменения при акрокератозе Гопфа.

При везикулезно-буллезной форме одновременно с папулами имеются пузырьки и мелкие пузыри, заполненные прозрачным содержимым и располагающиеся чаще всего в крупных складках, на боковых поверхностях шеи.

На ладонях и подошвах может развиться нерезко выраженная **диффузная кератодермия** или **точечный кератоз**. К ранним признакам болезни Дарье относят т.н. ямки — расширенные поры потовых желез.

Дистрофические изменения ногтей чаще всего представлены лейконихией (белые, красные продольные полосы). Помимо этого возможно продольное расщепление ногтевых пластин, неровное обламывание свободного края, подногтевой гиперкератоз.

У некоторых больных поражаются слизистые оболочки полости рта, гортани, глотки и пищевода, вульвы, влагалища, прямой кишки. Клиническая картина напоминает лейкоплакию.

Возможно наличие системной патологии: аномалии скелета, поражение глаз, умственная отсталость, эпилепсия и другие психические расстройства, дисфункция эндокринных органов.

Описаны нарушения клеточного звена иммунитета, которые, вероятно, способствуют присоединению бактериальной и вирусной инфекции.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основывается на особенностях клинической картины, данных анамнеза болезни и семейного анамнеза. Для подтверждения диагноза проводится гистологическое исследование биоптата кожи, взятого из очага с наиболее характерными клиническими проявлениями.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с веруциформной эпидермодисплазией Левандовского—Лютца, акрокератозом Гопфа, красным плоским лишаем, доброкачественной семейной пузырчаткой Хейли—Хейли.

Общие принципы лечения

Основой **системной терапии** служит применение препаратов витамина А, назначаемых в умеренных дозах. Лечение курсовое, длительное. Следует контролировать функцию печени и почек до начала терапии препаратами витамина А и далее каждые 2 нед на всем протяжении терапии:

18_GLAVA.qxd 04.02.05 15:20 Page 269

Ацитретин внутрь 10 мг/сут, 3—4 нед с последующим приемом в индивидуальной поддерживающей дозе (при недостаточной эффективности дозу можно увеличить, но не более чем до 25 мг/сут; препарат следует принимать с осторожностью при везикулезно-буллезной форме) ***или***

Ретинола пальмитат внутрь 100 000—200 000 МЕ/сут, 2—3 мес, 2 курса в год.

Гепатопротекторы применяются в средних терапевтических дозах в течение 2—3 мес (в период терапии препаратами витамина А с целью повышения ее эффективности и снижения риска развития побочных эффектов). С этой же целью используются витамины:

Рибофлавин внутрь по 5 мг 3 р/сут, 1 мес

+

Никотиновая кислота внутрь по 0,05 г 3 р/сут после еды, 3—4 нед

+

Токоферола ацетат внутрь 100 мг/сут после еды, 2 мес.

Кератолитические ЛС применяются местно в период терапии препаратами витамина А:

Молочная кислота, 1—6% мазь, местно 1 р/сут, 2—3 мес (концентрация снижается по мере уменьшения выраженности гиперкератоза) ***или***

Мочевина, 1—10% мазь, местно 1 р/сут, 2—3 мес (концентрация снижается по мере уменьшения выраженности гиперкератоза) ***или***

Салициловая кислота (или сочетание салициловой кислоты с серой), 2—5% мазь, местно 1 р/сут, 2—3 мес (концентрация снижается по мере уменьшения выраженности гиперкератоза).

При присоединении бактериальной или вирусной инфекции используются анилиновые красители, фукорцин и другие антибактериальные ЛС.

Физиотерапия: применяют сульфидные ванны при температуре 35—37° С, продолжительностью 6—10 мин, 1 р/2 сут, на курс 12 сеансов или радоновые ванны при температуре 35—36° С, продолжительностью 10—20 мин, 1 р/2 сут, на курс 12—15 сеансов.

Кроме того, проводят лазеротерапию на очаги поражения, а также диатермокоагуляцию и криотерапию очагов поражения.

Оценка эффективности лечения

При лечении с целью оценки динамики клинических проявлений заболевания необходимо проводить визуальный осмотр кожных покровов. Визуальное обследование проводится до начала лечения и в процессе терапии 1 раз в 2 нед. Критерием эффективности лечения служит исчезновение симптомов поражения кожи или значительное уменьшение их выраженности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

К наиболее частым осложнениям, связанным с использованием витамина А и его производных, у детей относятся развитие гипервитаминоза А, а также повышение давления спинномозговой жидкости и возникновение гидроцефалии.

Ошибки и необоснованные назначения

Препараты витамина А не назначаются в летний период. Превышение рекомендуемой дозы витамина А и его производных (ацитретина) и/или применение кератолитических препаратов в повышенных дозах при наличии пузырей.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Под влиянием лечения возникают ремиссии, однако полного излечения добиться не удается.

18_GLAVA.qxd 04.02.05 15:20 Page 270

Литература

1. *Каламкарян А.А., Чистякова И.А., Гетлинг З.М. Клинико-морфологические варианты и вопросы фолликулярного дискератоза Дарье. Вестн. дерматол. 1988; 4: 4—7.*
2. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. В 2 т. М.: Медицина, 1999.*
3. *Кряжева С.С., Бутов Ю.С., Абдала Б.А. Фолликулярный дискератоз. Вестн. дерматол. 1987; 2: 44—48.*
4. *Лечение больных наследственными заболеваниями кожи и псориазом: Пособие для врачей. Под ред. В.Н. Мордовцева, Н.И. Рассказова. Астрахань: Изд-во Астрахан. медакадемии, 1996; 18—20.*
5. *Машкиллейсон Л.Н. Лечение и профилактика кожных болезней. М.: Медицина, 1993.*
6. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. В 2 т. М.: Медицина, 1993.*
7. *Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. Махачкала, 2002.*
8. *Наследственные болезни кожи. Под ред. В.Н Мордовцева., К.Н. Суворовой. Алматы: Казахстан, 1995.*
9. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, Мак-Грау-Хилл, 1999.*
10. *Rand R., Baden H.P. Commentary: Darier-White Disease. Arch. Dermatol. 1983; 119: 81—83.*

19_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 271

Глава 19. Витилиго

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Меди сульфат
Цинка оксид
Цинка сульфат

Витамины
Аскорбиновая кислота
Пиридоксин
Тиамин

Гепатопротекторы
Силибинин
Фосфолипиды эссенциальные

Глюкокортикоиды
Преднизолон 732
Триамцинолон 758
Флутиказон

Иммуномодуляторы
Левамизол
Полиоксидоний
Тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат[1]

ЛС, влияющие на тканевой обмен
Экстракт плаценты человека

Ферменты
Панкреатин

Фитопрепараты
Зверобой

Фотозащитные ЛС
Фотозащитные кремы с индексом защиты 15—100

Фотосенсибилизирующие ЛС
5-метоксипсорален*
Изопимпинеллин/бергаптен/кс антотоксин
Метоксален**
Триоксисален*

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Даларгин.

Витилиго представляет собой приобретенную, реже наследственную, идиопатическую лейкодерму, характеризующуюся образованием на коже белых пятен. Нередко сопровождается различными сопутствующими заболеваниями, в т.ч. аутоиммунными (аутоиммунный тиреоидит, алопеция, болезнь Аддисона). По мнению некоторых авторов, в очагах депигментации происходит распад пигментообразующих клеток в эпидермисе и волосяных фолликулах. Другие полагают, что при витилиго снижается способность меланоцитов кожи к синтезу меланина, возможно, за счет нарушения формирования меланосом и их перехода в кератиноциты.

Эпидемиология

Среди больных кожной патологией на долю витилиго приходится от 1 до 4%. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, встречается у представителей различных рас, как у мужчин, так и у женщин.

Классификация

Существуют различные классификации витилиго. В большинстве из них в качестве критериев используются распространенность и локализация очагов депигментации.

Согласно классификации *J.P. Ortonne*, витилиго подразделяется на локализованное, генерализованное и универсальное. К **локализованным** формам заболевания относятся фокальная (одно или несколько пятен, расположенных на отдельном участке кожного покрова, не составляющем сегмента), сегментарная (одно или более пятен в пределах сегмента) и витилиго слизистых оболочек. **Генерализованные** формы витилиго включают в себя акрофациальную (с поражением дистальных отделов конечностей и лица), вульгарную (с появлением симметричных множественных депигментированных пятен на различных участках кожи) и смешанную. **Универсальным** витилиго считается при потере пигмента на площади, превышающей 80% общей площади кожного покрова.

В настоящее время нет четких критериев активности витилиго. Согласно оценке по шкале *VIDA (vitiligo disease activity)*, предложенной *Njoo D.* с соавт. (1999), за **прогрессирование** витилиго принимается увеличе-

19_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 272

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Растущие участки разрежения пигмента на коже
- Безболезненные пятна цвета мела
- Возможно молниеносное течение

Локализация

- Разгибательные поверхности конечностей
- Сгибательные поверхности запястий
- Подмышечные впадины
- Ягодицы
- Лицо
- На месте травматического поражения (феномен Кебнера)
- По ходу хирургического шва
- На участках «привычной» травматизации одеждой
- На слизистых, ладонях и подошвах

Периневусное витилиго (невус Саттона)

- Депигментация вокруг гиперпигментного невуса

Треххромное витилиго

- Нормальная кожа
- Гипопигментация и белые пятна

Четыреххромное витилиго

- Нормальная кожа
- Гипопигментация
- Белые пятна
- Очаги репигментации

Универсальный амеланоз

- Несколько островков/отсутствие нормально пигментированной кожи

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Данные анамнеза
- Клиническая картина
- Исследование кожи под лампой Вуда

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Лепра
- Сифилис

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ПУФА-терапия (общая и локальная)
- Узкополосная средневолновая фототерапия
- Селективная фототерапия
- **Фармакотерапия:**
  - — ГКС (преднизолон)
  - — ЛС, обладающие репаративным действием
  - — иммуномодуляторы
  - — гепатопротекторы
  - — ферменты, микроэлементы, витамины
  - — ЛС, редуцирующие репигментацию кожи (плацента человека)
  - — фитопрепараты
  - — фотозащитные кремы

19_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 273

ние существующих чагов депигментации или появление новых в течение последнего года. Отсутствие роста и появления пятен в течение более 1 года характеризует **стабильное** витилиго.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна, патогенез изучен недостаточно. Существуют различные гипотезы возникновения витилиго: генетическая, аутоиммунная, неврогенная, аутодеструктивная, гипотеза дефекта фактора роста меланоцитов, конвергентная. Наибольшее внимание уделяется аутоиммунной гипотезе, согласно которой распад меланоцитов или снижение их активности в коже является результатом иммунных реакций с участием цитотоксических и активированных лимфоцитов и клеток Лангерганса.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание начинается с появления на коже участков разрежения пигмента, постепенно увеличивающихся в размере. Обычно нарастание выраженности депигментации происходит на протяжении нескольких недель, иногда дней; описаны случаи молниеносного развития генерализованного витилиго за одну ночь (витилиго *«Über Nacht»*). В то же время имеются данные о возможности медленного течения, когда пятна образуются на протяжении нескольких месяцев и даже лет.

Пятно при витилиго обычно цвета белого мела, чаще круглой или овальной, реже неправильной формы, с периферическим ростом, безболезненное. Пятна могут располагаться на различных участках кожного покрова, иногда занимая обширные поверхности. Как правило, характерно расположение пятен на разгибательных поверхностях конечностей, сгибательных поверхностях запястий, в подмышечных впадинах, на ягодицах, лице. Билатеральные очаги чаще симметричные, но могут быть и асимметричными. Площадь участка депигментации определяется с помощью «правила ладони» (площадь ладони соответствует примерно 1% общей площади кожного покрова). Очаги могут иметь гипер- или гипопигментированный ободок (кольцо) по периферии. В некоторых случаях пятна при витилиго возникают на месте травматического поражения (феномен Кебнера), по ходу хирургического шва, на участках, подвергающихся частой «привычной» травматизации плотными частями одежды. Встречается депигментация слизистых оболочек. Ладони и подошвы поражаются крайне редко.

Депигментация вокруг гиперпигментного невуса получила название **перининевусного витилиго** (невус Саттона). Возможна спонтанная инволюция невуса, одновременно исчезает и депигментация. Невус Саттона может претерпевать различные изменения: менять окраску от коричневого до бледно-розового; увеличиваться, уплощаться вплоть до полного исчезновения, оставляя после себя лишь депигментированный ореол. Прогноз перининевусного витилиго благоприятный, зона ореола может полностью репигментироваться. Если депигментированные ореолы не репигментируются в течение 1,5—2 лет или увеличиваются в размерах, рекомендуется проводить лечение, аналогичное таковому при витилиго.

Выделяют **треххромное витилиго**, при котором наблюдается нормальный цвет кожи, гипопигментация и белый цвет пятен. При наличии очагов репигментации, когда наряду с нормально окрашенной, гипопигментированной и белой кожей появляются перифокально или перифолликулярно расположенные гиперпигментированные пятна, витилиго называется **четыреххромным**. При **универсальном витилиго** остаются несколько островков нормально пигментированной кожи или в процесс вовлекается весь кожный покров. Остающиеся участки нормальной кожи имеют западающий вогнутый край. Его наличие служит диагностическим признаком, позволяющим отличить участок

19_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 274

нормальной пигментации при универсальном амеланозе от пигментированного очага на нормальной чистой коже при других вариантах витилиго.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз витилиго устанавливают на основании данных анамнеза и клинического осмотра. При необходимости показано исследование кожи под лампой Вуда.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с лепрой (проверка кожной чувствительности в зоне депигментации), сифилисом (комплекс серологических реакций), вторичной лейкодермой при других дерматозах, депигментированным невусом, гипохромиями при других заболеваниях (недержание пигмента, туберозный склероз и др.).

Общие принципы лечения

Целью лечения служит остановка прогрессирования заболевания, достижение репигментации в очагах витилиго.

Наиболее эффективны методы с использованием УФ-излучения, в частности разновидность ФХТ — **ПУФА-терапия**. Она основана на комбинированном использовании УФ-излучения длинноволнового диапазона (УФА λ = 320—400 нм) и фотосенсибилизирующих препаратов — псораленов. В настоящее время при ФХТ наиболее часто используются метоксален, 5-метоксипсорален и триоксисален. В России выпускается также комбинированный препарат, содержащий фурокумарины (изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин). При ПУФА-терапии псоралены могут применяться как внутрь (общая ПУФА-терапия), так и наружно (локальная ПУФА-терапия). При выборе начальной дозы облучения учитывают тип кожи (согласно классификации Фитцпатрика), степень загара и индивидуальную чувствительность больного к сочетанному применению ультрафиолета и фотосенсибилизаторов фурокумаринового ряда. Индивидуальную биодозу (минимальную фототоксическую дозу) определяют с помощью биодозиметра БД-2 по методике Горбачева—Дальфельда.

Системная ПУФА-терапия:

Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин внутрь 0,3—0,8 мг/кг, за 2 ч до УФ-облучения

+

УФ-облучение в диапазоне А, начальная доза 0,25—2,0 Дж/см^2, через каждые 2—3 сеанса доза увеличивается на 0,5—1 Дж/см^2 до максимального значения 8—12 Дж/см^2.

Локальная ПУФА-терапия:

Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин, 0,3% р-р, на очаги депигментации за 20—30 мин до УФ-облучения

+

УФ-облучение в диапазоне А, начальная доза 0,1 Дж/см^2, через каждые 2—4 сеанса доза увеличивается на 0,1—0,2 Дж/см^2.

В качестве альтернативных методов лечения применяют также **узкополосную средневолновую** (длина волны 311—312 нм) или **селективную** (длина волны 280—320 нм) **фототерапию**.

Рациональная фармакотерапия:

Преднизолон внутрь 0,1—0,2 мг/кг/сут, до достижения клинического эффекта

или

Даларгин, 0,025% р-р, микроэлектрофорез в репрезентативные точки акупунктуры, до достижения клинического эффекта ***или***

Левамизол внутрь 2—2,5 мг/кг/сут, 3 сут, 2—4 курса с интервалом 5—6 сут (под контролем количества лейкоцитов 1 р/3 нед и нейтрофильных гранулоцитов после первого курса) ***или***

Полиоксидоний в/м по 0,006 г 2 р/нед, 10 введений

19_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 275

+

Силибинин по 1 драже 3 р/сут, 1 мес
или
Эссенциальные фосфолипиды внутрь по 2 капс. 2 р/сут во время еды, 1 мес

+

Панкреатин внутрь по 1,0 г 3 р/сут, 1 мес

+

Аскорбиновая кислота внутрь по 0,05 г 2 р/сут, 1 мес

+

Пиридоксин внутрь по 0,01 г 1 р/сут, 1 мес

+

Тиамин внутрь по 0,01 г 3 р/сут, 1 мес

+

Меди сульфат, 0,5—1% р-р, внутрь по 5—15 кап. 2—3 р/сут, 2 мес ***или***
Цинка оксид внутрь по 0,02—0,05 г 2 р/сут, 2 мес ***или***
Цинка сульфат внутрь по 0,2 г 1 р/сут, 2 мес.

Терапию, проводящуюся по любой из вышеуказанных схем, можно сочетать с местным лечением:

Экстракт плаценты человека, 50% водно-спиртовой экстракт, втирать в очаги 1 р/сут, не менее 6 мес ***или***
Триамцинолон, 0,1% мазь, на очаги поражения 1—2 р/сут, 6 мес ***или***
Флутиказон, 0,005% мазь, на очаги поражения 1—2 р/сут, 6 мес ***или***
Зверобой, настойка спиртовая, втирать в очаги поражения 3 р/сут, 6 мес

+

Фотозащитные кремы с индексом защиты 15—100, смазывать очаги перед выходом на улицу в солнечное время года.

Осложнения и побочные эффекты лечения

На фоне ПУФА-терапии могут возникать кратковременные местные побочные реакции в виде усиления контраста между нормально пигментированной кожей и участками витилиго, а также фототоксические реакции, зуд, ксероз и феномен Кебнера.

Ошибки и необоснованные назначения

Использование УФ-облучения противопоказано при опухолевых заболеваниях, наличии хронических заболеваний различных органов и систем в стадии декомпенсации. ПУФА-терапия противопоказана больным в возрасте до 18 лет; пациентам, страдающим катарактой, заболеваниями печени и ЖКТ.

Оценка эффективности лечения

Остановка прогрессирования витилиго и появление пигментации в очагах.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный.

Литература

1. *Poole Le C., Boissy R.E. Vitiligo. Sem. Cutan. Med. Surg. 1997; 16 (1): 3—14.*
2. *Njoo M.D., Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. Am. J. Clin. Dermatol. 2001; 2 (3): 167—181.*
3. *Husain I., Vijayan E., Ramaiah A., Pasricha J.S., Madan N.C. Demonstration of tyrosinase in the vitiligo skin of human beings by a sensitive fluorimetric method as well as by $^{14}C(U)$-L-tyrosine incorporation into melanin. J. Invest. Dermatol. 1982; 78: 243—252.*
4. *Tobin D.J., Swanson N.N., Pittelkow M.R., Peters E.M., Schallreuter K.U. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. J. Pathol. 2000, Aug; 191 (4): 407—416.*
5. *Bartosik J., Wulf H.C., Kobayasi T. Melanin and melanosome complexes in long standing stable vitiligo — an ultrastructural study. Eur. J. Dermatol. 1998; 8: 95—97.*

19_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 276

6. *Ortonne J.P., Bose S.K. Vitiligo: where do we stand? Pigment Cell Research 1993; 6 (2): 61—72.*
7. *Schallreuter K.U. Klinic und Pathogenese der Vitiligo. Jahrbuch der Dermatolgie. Biermann Verlag, FRG 1992; 121—140.*
8. *Ortonne J.P., Mosher D.B., Fitzpatrick T.B. Vitiligo in: Vitiligo and other hypomelanosis of hair and skin. New-York: Plenum Medical Book Company, 1983; 129—310.*
9. *Njoo M.D., Das P.K., Bos J.D., Westerhof W. Association of the Koebner phenomen with disease activity and theraputic responsiveness in vitiligo vulgaris. Arch. Dermatol. 1999; 135: 407—413.*
10. *Koga M., Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Br. J. Dermatol. 1988; 118: 223—228.*

20_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 277

Глава 20. Герпетиформный дерматит Дюринга

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС
Дапсон
Пара-пара-дифенилсульфон[1]

Антисептики
Борная кислота/фенол/резорцинол/ацетон/фуксин основной[2]
Метилтиониния хлорид[3]

Глюкокортикоиды
Дексаметазон 652
Метилпреднизолон 709
Преднизолон 732
Триамцинолон 758

Герпетиформный дерматит Дюринга (ГДД) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся истинным полиморфизмом и характерной герпетиформной группировкой высыпных элементов.

Этиология и патогенез

Предполагается, что ГДД представляет собой полиэтиологическое заболевание аутоиммунной природы, развивающееся у лиц, страдающих нарушением процессов всасывания в тонком кишечнике.

У большинства больных обнаруживается глютенчувствительная энтеропатия. Аутоиммунный характер поражения подтверждается наличием антител против компонентов сосочков дермы и выявлением в крови у части больных циркулирующих иммунных комплексов глютен — антитела.

В патогенезе ГДД важную роль играют процессы усиления перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности сыворотки крови, повышенная чувствительность к йоду, генетическая предрасположенность. Возможно сочетание ГДД и опухолевых заболеваний.

Клинические признаки и симптомы

ГДД может возникать в любом возрасте.

Основным клиническим проявлением является наличие полиморфных высыпаний на коже в виде везикулезной, папулезной, уртикоподобной и буллезной сыпи.

Течение хроническое, длительное, циклическое с возможным самопроизвольным излечением.

Ухудшение заболевания обычно связано с воздействием психоэмоциональных факторов, нарушением диеты, солнечным облучением. Пузыри могут быть различных размеров, обычно с плотной покрышкой, вначале с серозным содержимым. Они возникают на отечном гиперемированном основании, имеют герпетиформное расположение, образуют очаги в виде гирлянд.

Симптом Никольского отрицательный. Слизистые оболочки поражаются редко. Перед появлени-

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Диуцифон.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Фукорцин.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Метиленовый синий.

20_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 278

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ **герпетиформный дерматит Дюринга**

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска рецидива
- Психоэмоциональная нагрузка
- Нарушение диеты
- Солнечное облучение

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Полиморфные высыпания (везикулезная, папулезная, уртикоподобная и буллезная сыпь)
- Перед появлением высыпаний покалывание, жжение, зуд
- Быстрое заживление эрозий с гиперпигментацией

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Отрицательный симптом Никольского
- Лабораторные исследования:
  - — гистологическое (патогномоничный признак — микроабсцессы)
  - — метод прямой иммунофлюоресценции (отложения IgA в области сосочков дермы)
  - — анализ содержимого пузырей

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Буллезный пемфигоид Левера
- Истинная пузырчатка
- Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро—Хейли—Хейли
- Токсидермия
- Субкорнеальный пустулез

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Безглютеновая диета
- Отказ от приема йодсодержащих (галогенсодержащих) ЛС
- **Фармакотерапия:**
  - — сульфаниламиды (контроль состава периферической крови)
  - — ГКС
  - — антисептические ЛС

20_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 279

ем высыпаний больные испытывают различные ощущения в виде покалывания, жжения и особенно часто зуда кожи.

Характерным признаком служит быстрое заживление эрозий, возникающих на месте вскрывшихся пузырей. На месте эрозий появляются корки, после исчезновения которых остаются участки гиперпигментации.

Кожный процесс может иметь распространенный характер; у пожилых больных возможно присоединение интеркуррентных заболеваний и смерть.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ГДД устанавливается на основании характерных особенностей клинической картины заболевания, отрицательного симптома Никольского и результатов лабораторных исследований.

Гистологическое исследование позволяет обнаружить субэпидермальное расположение щелей и пузырей. Патогномоничным гистологическим признаком ГДД служит развитие микроабсцессов, состоящих из эозинофилов, нейтрофилов и фибрина. Дерма отечна, в ней имеется воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из эозинофилов.

Метод прямой иммунофлюоресценции выявляет наличие в области сосочков дермы отложений иммуноглобулина А, обычно в виде в виде гранул, значительно реже — линейных. У больных с гранулярным типом отложения иммуноглобулина А по сравнению с линейным чаще отмечается глютеновая энтеропатия.

При **анализе содержимого пузырей** обнаруживают эозинофилию, которая не всегда сочетается с эозинофилией крови. В мазке-отпечатке со дна эрозий акантолитические клетки отсутствуют.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с буллезным пемфигоидом Левера, истинной пузырчаткой, хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро—Хейли—Хейли, токсидермией, субкорнеальным пустулезом.

Как и ГДД, **буллезный пемфигоид Левера** характеризуется наличием напряженных пузырей с плотной покрышкой, довольно быстро эпителизирующихся (в отсутствие вторичной инфекции) эрозий, отрицательным симптомом Никольского, субэпидермальным расположением пузырей. Самым надежным диагностическим методом служит реакция прямой иммунофлюоресценции, при которой выявляется расположение иммуноглобулинов класса G вдоль базальной мембраны эпидермиса (в отличие от ГДД, при котором чаще наблюдается гранулярное отложение иммуноглобулина А на уровне сосочков дермы).

При **истинной пузырчатке** наблюдается мономорфная сыпь, состоящая из интраэпидермальных пузырей с тонкой вялой покрышкой, при вскрытии которых образуются эрозии, имеющие тенденцию к периферическому росту. Кроме того, имеются клинические и лабораторные признаки акантолиза (обнаружение акантолитических клеток, положительный симптом Никольского), а также выявляется интраэпидермальное отложение иммуноглобулинов класса G.

Отличительным признаком **хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро—Хейли—Хейли** служит семейный характер заболевания, локализация очагов поражения в излюбленных местах (боковые поверхности шеи, подмышечные, паховые складки, область пупка), наличие мацерации с образованием извилистых трещин по типу мозговых извилин, патогномоничных для этого заболевания. Симптом Никольского при семейной пузырчатке в очагах положительный, обнаруживаются акантолитические клетки, отложение иммуноглобулинов не характерно.

Буллезная токсидермия возникает остро, характеризуется тяжелым общим состоянием и обычно связано с приемом ЛС.

20_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 280

При **субкорнеальном пустулезном дерматозе** отмечаются поверхностные пустулы-фликтены с дряблой покрышкой, гистологически определяемые непосредственно под роговым слоем.

Общие принципы лечения

Лечение проводят на фоне безглютеновой диеты (с исключением продуктов из пшеницы, ржи, овса, ячменя, проса и других злаков, морепродуктов, богатых йодом, а также ограничением употребления поваренной соли).

Недопустим прием йодсодержащих ЛС, с осторожностью следует применять препараты, содержащие другие галогены.

Рациональная фармакотерапия:

Дапсон внутрь по 50—100 мг 2 р/сут, 5 сут (4—5 курсов с интервалом 1—2 сут с постепенным снижением дозы до 50—150 мг/нед с последующей отменой) ***или***

Диуцифон внутрь по 50—100 мг 2 р/сут, 5 сут (4—5 курсов с интервалом 1—2 сут с постепенным снижением дозы до 50—150 мг/нед с последующей отменой).

Длительность применения дапсона или диуцифона определяется индивидуально и зависит от тяжести течения заболевания.

Количество курсов и поддерживающая доза зависят от тяжести кожного процесса.

Длительность терапии определяется не только клинической эффективностью, но и переносимостью ЛС.

В процессе лечения осуществляется контроль состава периферической крови (1 раз в 5—7 сут).

При недостаточной эффективности сульфаниламидных ЛС, а также при линейном отложении иммуноглобулина А в области дермоэпидермального соединения и отсутствии глютеновой энтеропатии используются ГКС:

Дексаметазон внутрь 4,2—5,7 мг/сут в 2—3 приема, до достижения отчетливого клинического эффекта (отсутствие новых пузырей, уменьшение выраженности зуда) ***или***

Метилпреднизолон внутрь 24—32 мг/сут в 2—3 приема, до достижения отчетливого клинического эффекта (отсутствие новых пузырей, уменьшение выраженности зуда) ***или***

Преднизолон внутрь по 15—20 мг 2 р/сут, до достижения отчетливого клинического эффекта (отсутствие новых пузырей, уменьшение выраженности зуда) ***или***

Триамцинолон внутрь по 12—16 мг 2 р/сут, в 2—3 приема, до достижения отчетливого клинического эффекта (отсутствие новых пузырей, уменьшение выраженности зуда)

(длительность терапии зависит от тяжести течения заболевания. Обычно клинический эффект наступает через 2—3 нед, после чего дозу ЛС постепенно снижают и препарат полностью отменяют)

+

(после вскрытия пузырей)

Метиленовый синий, р-р спиртовой, на очаги поражения 1—2 р/сут, до момента исчезновения пузырей и эрозий ***или***

Фукорцин, р-р спиртовой, на очаги поражения 1—2 р/сут, до момента исчезновения пузырей и эрозий.

Оценка эффективности лечения

Адекватная терапия приводит к улучшению самочувствия больных, прекращению появления новых высыпаний, исчезновению зуда или уменьшению его выраженности. При рецидивирующем течении ГДД необходимо проведение дополнительных методов обследования для исключения опухолевых заболеваний внутренних органов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

На фоне использования пара-пара-дифенилсульфона или дапсона могут возникать общая слабость, понижение ап-

20_GLAVA.qxd 04.02.05 15:22 Page 281

петита, диспепсия, головокружение, головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, в отдельных случаях цианоз, явления токсического гепатита, анемия.

Ошибки и необоснованные назначения

При неконтролируемом использовании сульфаниламидных ЛС в высоких дозах или повышенной чувствительности к ним могут возникать побочные эффекты, связанные с образованием метгемоглобина (цианоз губ и ногтевых фаланг, тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружение и т.п.); в редких случаях развивается агранулоцитоз.

Недопустимо одновременное использование нескольких сульфаниламидных ЛС или смена препарата без интервала между курсами.

Прогноз

Может быть неблагоприятным при генерализации высыпаний в пожилом возрасте, а также при наличии сопутствующих опухолевых заболеваний.

Литература

1. *Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М.: Медицина, 1989.*
2. *Мирзоев Ю.А. Герпетиформный дерматит Дюринга, клинические особенности, лабораторно-прогностические критерии, лечение: Дис. … к.м.н. М., 1986.*
3. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М., 1995.*
4. *Сасиков Б.М. Лечение герпетиформного дерматита Дюринга димоцифоном (клинико-иммунологические исследования): Автореф. дис. … к.м.н. М., 1981.*

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 282

Глава 21. Дискоидная красная волчанка

Указатель описаний ЛС

Аминохинолоновые ЛС
Гидроксихлорохин 648
Хлорохин 776

Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Дексаметазон 652
Преднизолон 732
Флуоцинолона ацетонид . . .771

ЛС, улучшающие периферическое кровообращение
Ксантинола никотинат
Пентоксифиллин

ЛС других групп
Димеркапрол

Волчанка красная — болезнь из группы коллагенозов, характеризующаяся поражением суставов, серозных оболочек, кожи, внутренних органов, ЦНС, в патогенезе которой определяющую роль играет образование аутоантител, в т.ч. к дезоксирибонуклеиновой кислоте.

Выделяют форму **красной волчанки** с преимущественным поражением кожи **(дискоидная красная волчанка — ДКВ)**, которая характеризуется полиморфизмом высыпаний преимущественно на открытых участках тела, и **генерализованную форму (системная красная волчанка).**

В данной главе речь пойдет о ДКВ.

Эпидемиология

ДКВ — наиболее часто встречающаяся клиническая разновидность хронической красной волчанки. Как правило, заболевание начинается в возрасте 20—40 лет. Женщины болеют чаще, чем мужчины.

Классификация

Выделяют следующие **формы** ДКВ:
- бородавчатая;
- буллезная;
- геморрагическая;
- гипертрофическая;
- глубокая;
- диссеминированная;
- мутилирующая;
- пигментная;
- поверхностная;
- роговая;
- себорейная;
- телеангиэктатическая;
- туберкулоидная.

Этиология и патогенез

Этиология ДКВ окончательно не установлена.

Возникновению и развитию заболевания способствуют следующие факторы:
- персистенция вирусной (в частности, вирусов гепатита В и С, вируса простого герпеса), стрептококковой и других инфекций;

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 283

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — дискоидная красная волчанка

ФАКТОРЫ РИСКА

- Персистенция вирусной, стрептококковой и других инфекций
- Воздействие грибов, паразитов, компонентов плазмы крови, вакцин
- Гиперинсоляция, ультрафиолетовое и рентгеновское облучение, неблагоприятные метеорологические влияния (ветер, холод), травмы
- Некоторые химические соединения, в т.ч. ЛС
- Наследственная предрасположенность
- Нейроэндокринные нарушения

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Триада признаков (стадийно)

- **Эритема:**
  - — бляшки в области лица (часто на спинке носа и щеках в форме бабочки), склонные к росту и слиянию
  - — по периферии очагов телеангиэктазии, гипер- и депигментные пятна
- **Фолликулярный гиперкератоз:**
  - — на бляшках мелкие асбестовидные чешуйки
  - — симптомы «дамского каблучка», Бенье—Мещерского, «наперстка» Хачатуряна
- **Рубцовая атрофия:**
  - — формирование в очагах зон: рубцовой атрофии (в центре), инфильтративно-гиперкератотической и эритематозной (по периферии)
  - — на слизистой оболочке полости рта: лейкоплакии, эрозии или изъязвления
  - — на волосистой части головы: после разрешения процесса стойкая алопеция

Клинические формы

- Бородавчатая
- Буллезная
- Геморрагическая
- Гипертрофическая
- Глубокая
- Диссеминированная
- Мутилирующая
- Пигментная
- Поверхностная
- Роговая
- Себорейная
- Телеангиэктатическая
- Туберкулоидная

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Лабораторные исследования:
  - — анемия
  - — лейкопения
  - — лимфопения
  - — гипергаммаглобулинемия
  - — повышение СОЭ
  - — LE-клетки
- Гистологическая картина:
  - — гиперкератоз
  - — атрофия мальпигиева слоя
  - — гидропическая дистрофия клеток базального слоя
  - — отек с расширением сосудов, тельца Сиватта и др.
- PAS-реакция (стенки капилляров, гиалиновые тельца)
- Прямая реакция иммунофлюоресценции (гиалиновые тельца)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Красные угри
- Себорейный дерматит
- Псориаз
- Истинная пузырчатка

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов на с. 284

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 284

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Охранительный режим
- **Фармакотерапия:**
  - — аминохинолиновые ЛС (контроль крови, мочи, функции печени, офтальмологический)
  - — ЛС, улучшающие периферическое кровообращение
  - — ГКС местно, в тяжелых случаях системно
  - — серосодержащие ЛС дезинтоксикационного действия
  - — поливитамины
  - — гепатопротекторы

- воздействие грибов, паразитов, компонентов плазмы крови, вакцин;
- гиперинсоляция, УФ- и рентгеновское облучение, неблагоприятные метеорологические влияния (ветер, холод), травмы;
- химические соединения, в т.ч. ЛС (пенициллины, прокаинамид, гризеофульвин, изониазид, сульфаниламиды, синтетические гормоны, пероральные контрацептивы и др.);
- наследственная предрасположенность;
- нейроэндокринные нарушения:
  - — гиперэстрогения;
  - — нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
  - — дисфункция щитовидной и поджелудочной желез.

Считается, что в патогенезе ДКВ основную роль играют аутоиммунные механизмы, при которых в организме образуются различные аутоантитела и иммунные комплексы, откладывающиеся в стенках мелких сосудов и под базальной мембраной эпидермиса и вызывающие повреждение тканей. Вследствие нарушения соотношения числа и активности различных классов лимфоцитов (угнетение Т-лимфоцитов, гиперактивность В-клеток) повышается синтез и секреция В-лимфоцитами иммуноглобулинов к собственным антигенам, включая ДНК и ядерные белки (гистоновые и негистоновые). Предполагается, что данные иммуноглобулины представляют собой перекрестно реагирующие антигены или имеют низкую степень специфичности. Они обладают сродством ко многим антигенам клеток организма разного происхождения, в т.ч. к клеткам кожи. По-видимому, указанные иммуноглобулины начинают синтезироваться в результате соматических мутаций в лимфоидных клетках-предшественницах у генетически предрасположенных лиц.

Клинические признаки и симптомы

Для ДКВ характерна **триада признаков**:
- эритема;
- фолликулярный гиперкератоз;
- рубцовая атрофия.

В течении заболевания отмечается **стадийность**.

В **первой (эритематозной) стадии** появляются единичные или множественные четко ограниченные эритематозные бляшки, располагающиеся преимущественно в области лица — на спинке носа и прилегающих частях щек в форме бабочки, а также на ушных раковинах, волосистой части головы, красной кайме губ. Очаги могут возникать на любых участках кожного покрова и слизистых оболочек: на груди в области декольте, спине, кистях, стопах, в полости рта. Бляшки имеют розово-красную окраску, на поверхности их — шелушение. По периферии эритематозных очагов могут быть телеангиэктазии, гипер- и депигментные пятна (второстепенные симптомы ДКВ). Высыпания склонны к периферическому росту и слиянию.

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 285

Для **второй (инфильтративно-гиперкератотической) стадии** характерно появление на бляшках мелких асбестовидных плотно прикрепленных чешуек. При снятии чешуйки на поверхности, прилегающий к коже, соответственно воронкам фолликулов волос обнаруживаются остроконечные шипики (фолликулярные пробки) — симптом «дамского каблучка». После удаления чешуек становится видно расширенное устье волосяного фолликула или сальной железы, что соответствует проявлению фолликулярного гиперкератоза. Надавливание на чешуйки и попытка их удаления сопровождаются болезненностью вследствие раздражения шипиками нервных окончаний, расположенных вокруг волосяного фолликула. Этот феномен получил название симптом Бенье—Мещерского. При расположении очагов в области носа, ушных раковин можно наблюдать симптом «наперстка» Хачатуряна: комедоны, расширенные устья фолликулов с явлениями гиперкератоза и шелушение.

В **третьей (рубцово-атрофической) стадии** отмечается формирование в очагах 3 зон: центральной (рубцовой атрофии), инфильтративно-гиперкератотической и эритематозной (по периферии).

На красной кайме губ определяется ограниченный отек с опухолевидным уплотнением и трещинами, иногда участки атрофии с легким шелушением на поверхности, очаги инфильтрации с плотными серозно-геморрагическими корками и ливидной отечной каймой.

На слизистой оболочке полости рта очаги поражения могут быть в виде лейкоплакии, эрозий или изъязвлений.

Начальные проявления ДКВ на волосистой части головы напоминают себорейную экзему. В отличие от последней роговые чешуйки при ДКВ сухие, плотно прикреплены к поверхности кожи в области очага. После разрешения процесса рубцовая атрофия обусловливает стойкую алопецию.

Особенности клинической картины различных форм ДКВ:

- бородавчатая — характеризуется появлением на пораженных участках кожи бородавчатых разрастаний;
- буллезная — характеризуется появлением на пораженных участках кожи мелких пузырей;
- геморрагическая — характеризуется кровоизлияниями в пораженные участки кожи;
- гипертрофическая — пораженные участки кожи резко выступают над ее поверхностью;
- глубокая — характеризуется наличием ограниченного, обычно одиночного очага, с проникающим в гиподерму воспалительным инфильтратом;
- диссеминированная — характеризуется множественными эритематозно-отечными или папулезными высыпаниями;
- мутилирующая — рубцевание очагов поражения приводит к деформации носа и ушных раковин;
- пигментная — характеризуется темно-коричневой окраской пораженных участков кожи;
- поверхностная — характеризуется появлением резко ограниченной интенсивной эритемы, увеличивающейся по периферии, без выраженного гиперкератоза и атрофии;
- роговая — характеризуется образованием на поверхности пораженных участков кожи очагов гиперкератоза, напоминающих кожный рог;
- себорейная — сходна с себорейной экземой по виду эритемы и шелушения;
- телеангиэктатическая — характеризуется образованием на поверхности очагов поражения большого количества телеангиэктазий;
- туберкулоидная — характеризуется сходством по виду пораженных участков кожи с обыкновенной волчанкой — разновидностью туберкулеза кожи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ДКВ ставится на основании характерной **клинической симптоматики**.

При анализе результатов **лабораторных исследований** следует обратить внимание на наличие у больного анемии, лейкопении, лимфопении, гипергаммаглобу-

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 286

линемии, повышенной СОЭ, возможно обнаружение LE-клеток.

Характерная **гистологическая картина** включает: гиперкератоз, атрофию мальпигиева слоя, гидропическую дистрофию клеток базального слоя, отек с расширением сосудов; возможна экстравазация эритроцитов верхней части дермы и наличие очаговых, чаще лимфоцитарных, инфильтратов вокруг придатков кожи.

Диагностическим признаком острой стадии заболевания является выраженная вакуолизация клеток базального слоя.

В хронической стадии волосяные фолликулы атрофичны, волосы в них отсутствуют, вместо них — роговые массы. Стенки капилляров утолщены, гомогенизированы, PAS-положительные. Коллагеновые волокна в области инфильтратов разрушены, эластические волокна с явлениями сгущения в субэпидермальных отделах. В эпидермисе — фолликулярный гиперкератоз, отечность и вакуолизация клеток базального слоя. Могут наблюдаться два типа гиалиновых или коллоидных телец (тельца Сиватта) — округлой или овальной формы, эозинофильных; размеры телец около 10 мкм в диаметре. Тельца первого типа формируются в результате дистрофических изменений клеток эпидермиса, встречаются в базальном слое или в сосочках дермы. Тельца второго типа возникают при изменении базальной мембраны. Гиалиновые тельца PAS-положительные, содержат IgG, IgA, IgM, комплемент, фибрин, дают прямую реакцию иммунофлюоресценции. Положительная иммунофлюоресценция непораженной кожи при ДКВ рассматривается как свидетельство плохого прогноза, указывающее на переход в системную форму.

Дифференциальная диагностика

ДКВ необходимо дифференцировать от красных угрей, себорейного дерматита, псориаза, истинной пузырчатки.

Общие принципы лечения

Больные должны постоянно соблюдать охранительный режим: избегать пребывания на солнце, ветру, морозе; перед выходом на улицу смазывать открытые участки тела **фотозащитными кремами** с индексом защиты (SPF) — 15—100.

ЛС выбора в лечении ДКВ играют аминохинолиновые ЛС:

Гидроксихлорохин внутрь по 0,2 мг 2 р/сут, 5 сут (5-дневные курсы лечения чередуются с 2-дневными перерывами), всего на общий курс 20—25 г ***или***

Хлорохин внутрь по 0,25 мг 2 р/сут, 5 сут (5-дневные курсы лечения чередуются с 2-дневными перерывами), всего на общий курс 20—25 г.

По окончании курса лечения для профилактики рецидива заболевания, а также в весенне-летний период для уменьшения явлений фотосенсибилизации:

Хлорохин внутрь по 0,25 мг 1 р/сут, ежедневно или 2—3 р/нед, длительно.

При назначении аминохинолиновых ЛС необходимо выполнять общий анализ крови и мочи, следить за функцией печени и периодически осуществлять офтальмологическое обследование.

В сочетании с аминохинолиновыми ЛС **для повышения эффективности терапии** используют ЛС, улучшающие периферическое кровообращение, ГКС для местного применения и серосодержащие ЛС, обладающие дезинтоксикационным действием:

Ксантинола никотинат внутрь по 0,15 мг 3 р/сут, длительность терапии определяется индивидуально ***или***

Пентоксифиллин внутрь по 0,1 мг 3 р/сут, длительность терапии определяется индивидуально

+

Бетаметазон, 0,1% мазь, местно 2 р/сут, длительность терапии определяется индивидуально ***или***

Флуоцинолона ацетонид, 0,025% мазь, местно 2 р/сут, длительность терапии определяется индивидуально

+

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 287

Димеркапрол, 5% р-р, в/м 5,0 мл/сут, длительность терапии определяется индивидуально.

При тяжелой ДКВ применяют системные ГКС:

Дексаметазон внутрь 2—5 мг 1 р/сут, длительность терапии определяется индивидуально ***или***

Преднизолон внутрь 10—40 мг 1 р/сут (поддерживающая доза — 5—10 мг/сут), длительность терапии определяется индивидуально.

Возможно применение ГКС в/м, а также обкалывание очагов поражения кожи.

Помимо указанных ЛС, показаны также поливитамины и гепатопротекторы.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения свидетельствует регресс высыпаний, а также нормализация лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Аминохинолиновые препараты способны вызвать нарушения со стороны ЖКТ, расстройства сна, при длительном применении — помутнение роговицы, нарушения зрения, атрофию зрительного нерва, поседение волос, редко — поражения миокарда и мышц, лейко- и тромбоцитопению, агранулоцитоз, судорожные припадки, психозы.

Побочные эффекты ГКС — отеки, гипергликемия, алкалоз, артериальная гипертония, гирсутизм, остеопороз, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, психоз, бессонница.

Ошибки и необоснованные назначения

При обкалывании очагов поражения ГКС доза последних не должна превышать 1 мл на очаг.

Для лечения сопутствующих инфекций не следует назначать ЛС, обладающие фотосенсибилизирующими свойствами (например, тетрациклины).

Прогноз

ДКВ протекает доброкачественно с благоприятным прогнозом в отношении жизни, работоспособности и излечения. Лишь в исключительных случаях возможна трансформация в системную форму красной волчанки.

Литература

1. *Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999; 2: 457—500.*
2. *Тареев Е.М. Коллагенозы. М., 1965.*
3. *Борисова В.В., Крель П.Е. Системная красная волчанка, этиологически обусловленная вирусами гепатита В и С. Тер. архив, 1992; 11: 92—93.*
4. *Хамаганова И.В. Красная волчанка: роль сопутствующей инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса, молекулярные и ультраструктурные характеристики лимфоцитов: Дис. … д.м.н. М., 1997.*
5. *Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Клиника коллагеновых болезней. М.: Медгиз, 1961.*
6. *Главинская Т.А., Резайкина А.В., Сидорова Т.И. Антигены системы HLA (локусы А и В) у больных красной волчанкой и ограниченной склеродермией. Вестн. дерматол., 1990; 5: 11—15.*
7. *Янушкевич Т.В. Семейная системная красная волчанка. Клин. мед., 1994; 3: 32—34 .*
8. *Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные заболевания соединительной ткани. М., 1994.*
9. *Болезни соединительной ткани кожи. В кн.: «Патоморфология болезней кожи». Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. и др. М.: Медицина, 2003; 1: 185.*
10. *Литвицкий П.Ф. Системная красная волчанка как пример иммунной аутоагрессии. В кн.: «Патофизиология». М., 2002; 1: 583—585.*

21_GLAVA.qxd 04.02.05 15:24 Page 288

11. *Машкиллейсон А.Л. Клиника, диагностика, лечение и профилактика предраковых заболеваний красной каймы губ: Метод. указания. М., 1972.*
12. *Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я., Студницин А.А. Руководство по детской дерматовенерологии. Л.: Медицина, 1983; 258 с.*
13. *Mackworth-Young C.G., Parke A.L., Morley K.D. et al. Sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus: a comparison with other diseases. Eur. J. Rheumatol. Inflam. 1983; 6 (3): 228—232.*
14. *Soma Y., Takehara K., Ishibashi Y. Clinical distribution of anticentral antibody in Japanese patients. Dermatol. 1989; 178 (1): 16—19.*
15. *Cubella V. Derm. Mschr. 1983; 169: 191—193.*
16. *Fowler J.F., Callen J.P., Stelzer G.T. et al. J. Amer. Acad. Dermatol. 1985; 12 (6): 73—77.*
17. *Lippman S.M., Arnett F.C., Conley C.L. et al. Amer. J. Med. 1982; 73: 827—840.*
18. *Nishikai M., Okano Y., Mukonda Y. et al. Serial estimation of anti-RNP antibody titers in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and rheumatoid arthritis. J. Clin. Lab. Immun. 1984; 13: 15—19.*
19. *Rich S.A., Owens T.R., Anzola C., Bartholomew L.E. Induction of lupus inclusions by sera from patients with systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum. 1986; 29: 501—507.*
20. *Shingu M., Oribe M., Todoroki T. et al. Serum factors from patients with systemic lupus erythematodes enhancing superoxide generation by normal neutrophils. J. Invest. Dermatol. 1983; 81 (3): 212—215.*
21. *Sundqvist K.G., Wanger L. Expression of lymphocyte activation markers in benign cutaneous T cell infiltrates discoid lupus erythematosus versus lichen ruber planus. Acta Dermatovenerol. 1989; 4: 292—295.*

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 289

Глава 22. Пузырчатка истинная (акантолитическая)

Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды
Дексаметазон 652
Метилпреднизолон 709
Преднизолон 732
Триамцинолон 758

Иммунодепрессанты
Циклоспорин 781

Цитостатики
Азатиоприн 621
Метотрексат 713
Циклофосфамид 787

ЛС других групп
Спирамицин
Ровамицин 741

Истинная пузырчатка (ИП) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется появлением пузырей на видимо неизмененной коже и/или слизистых оболочках, располагающихся внутриэпидермально и образующихся в результате акантолиза.

Эпидемиология

Частота встречаемости ИП среди всех кожных заболеваний составляет 0,7—1%, причем на долю вульгарной (обыкновенной) пузырчатки приходится до 80% случаев ИП. Болеют чаще женщины после 40 лет, в последние годы участились случаи заболевания молодых людей от 18 до 25 лет; дети и подростки болеют ИП чрезвычайно редко.

Классификация

Различают **4 клинические разновидности** ИП:
- вульгарную (обыкновенную);
- вегетирующую;
- листовидную;
- эритематозную (себорейную).

Этиология

Этиология заболевания неизвестна. В настоящее время признана ведущей роль аутоиммунных процессов, развивающихся в ответ на изменение антигенной структуры клеток эпидермиса под воздействием различных повреждающих агентов. Нарушение клеток возможно в результате химических, физических, биологических факторов, в частности возможно действие ретровирусов на фоне повышенной активности протеолитических ферментов, участвующих в механизмах развития акантолиза.

Патогенез

В результате повреждающего воздействия на эпидермальные клетки и выработки специфических IgG разрушаются связи между клетками эпидермиса с после-

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 290

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ **пузырчатка истинная (акантолитическая)**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Клинические формы (возможен переход одной формы в другую)

Вульгарная
- Пузыри на видимо неизмененной коже и/или слизистых оболочках полости рта, носа, носо- и ротоглотки, гениталий
- Длительно незаживающие болезненные эрозии
- Боли при приеме пищи, разговоре, проглатывании слюны
- Гиперсаливация и специфический запах изо рта

Себорейная, или эритематозная (синдром Сенира—Ашера)
- Начинается на лице, спине, груди, волосистой части головы

Листовидная
- Высыпания
- Пузыри появляются повторно на тех же местах

Вегетирующая
- Пузыри на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий и в области кожных складок
- Долгие годы протекает доброкачественно

Генерализация процесса
- Обширные очаги поражения
- Ухудшение общего состояния
- Присоединение вторичной инфекции
- Интоксикация
- Возможен смертельный исход (при сепсисе, кахексии)

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Положительный симптом Никольского и его модификации

Лабораторные методы исследования
- Цитологический анализ на акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна эрозий
- Гистологическое исследование
- Метод прямой иммунофлюоресценции

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Буллезный пемфигоид Левера
- Герпетиформный дерматит Дюринга
- Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро—Хейли—Хейли
- Красная волчанка
- Себорейный дерматит
- Синдром Лайелла
- Хроническая вегетирующая пиодермия

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Рекомендации по диете
- Постоянное диспансерное наблюдение
- Избегание инсоляции, физических нагрузок
- **Фармакотерапия:**
  — ГКС системного действия
  — цитостатики (контроль состава крови, мочи)
  — иммунодепрессанты
  — анилиновые красители (местно)

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 291

дующим образованием пузырей. Ведущим звеном в морфогенезе ИП является акантолиз, который вызывается взаимодействием пемфигусных IgG с гликопротеидами клеточных мембран (пемфигус-антигенами), в результате чего происходит разрушение десмосом и нарушение способности кератиноцитов к воспроизводству.

Факторами риска развития ИП могут явиться различные экзогенные и эндогенные факторы (в т.ч. генетическая предрасположенность).

Клинические признаки и симптомы

Все клинические формы характеризуются длительным хроническим волнообразным течением, приводящим в отсутствие лечения к нарушению общего состояния пациентов.

Вульгарная пузырчатка: пузыри различных размеров с тонкой вялой покрышкой с серозным содержимым, возникающие на видимо неизмененной коже и/или слизистых оболочках полости рта, носа, носо- и ротоглотки, гениталий.

Первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ. Долгое время пациенты наблюдаются у стоматологов или лор-врачей по поводу стоматита, гингивита, ринита, ларингита и др. Пациентов беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерный признак — гиперсаливация и специфический запах изо рта.

Затем через 3—6 мес или в течение года процесс приобретает более распространенный характер с поражением кожного покрова. Пузыри сохраняются непродолжительное время, а на слизистых оболочках их появление иногда бывает незамеченным, из-за того что покрышки пузырей тонкие, быстро вскрываются, образуя длительно незаживающие болезненные эрозии. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью. Особенность эрозий — тенденция к периферическому росту, при этом возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшение общего состояния, присоединение вторичной инфекции, развитие интоксикации и смертельного исхода в отсутствие лечения. Симптом Никольского (отделение слоев эпидермиса, лежащих над базальным слоем, при незначительном механическом воздействии) может быть положительным как в очаге, так и вблизи его и даже на видимо здоровой коже вдали от очага поражения.

Себорейная, или **эритематозная, пузырчатка (синдром Сенира—Ашера)**: в отличие от вульгарной пузырчатки, при которой вначале поражаются слизистые оболочки, процесс начинается на себорейных участках (на коже лица, спины, груди, волосистой части головы).

В начале заболевания на лице появляются эритематозные очаги поражения с четкими границами, на поверхности которых имеются корочки различной толщины желтоватого или буровато-коричневого цвета. Пузыри обычно небольших размеров, быстро ссыхаются в корки серовато-желтоватого цвета, при отторжении которых обнажается эрозированная поверхность. Пузыри имеют очень тонкую, дряблую покрышку, которая сохраняется непродолжительное время, поэтому часто пузыри остаются не замеченными больными и врачами. Симптом Никольского положительный в очагах поражения. Из-за наличия довольно четких границ поражения, корок или чешуек-корок, эритемы, обострения процесса при инсоляции себорейную пузырчатку часто приходится дифференцировать с себорейным дерматитом или дискоидной красной волчанкой. Заболевание месяцы, годы может иметь ограниченный характер, затем возможно распространение с поражением новых участков кожного покрова и слизистых оболочек (чаще полости рта), при генерализации процесса болезнь приобретает черты вульгарной пузырчатки.

Листовидная пузырчатка характеризуется эритемато-сквамозными высыпаниями, тонкостенными пузырями, по-

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 292

вторно появляющимися на одних и тех же местах, при вскрытии которых обнажаются розово-красные эрозии с последующим образованием пластинчатых корок, иногда довольно массивных за счет постоянного ссыхания отделяющегося экссудата. Поражение слизистых оболочек не характерно. Возможно быстрое распространение высыпаний в виде плоских пузырей, эрозий, сливающихся друг с другом, слоистых корок, чешуек с развитием эксфолиативной эритродермии, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции. Смерть может наступить от сепсиса или кахексии. Симптом Никольского положителен даже на видимо здоровой коже.

Вегетирующая пузырчатка долгие годы может протекать доброкачественно, имея ограниченные очаги поражения при удовлетворительном состоянии больного. Пузыри чаще появляются на слизистых оболочках полости рта, вокруг естественных отверстий (рта, носа, гениталий и др.) и в области кожных складок (подмышечных, паховых, заушных, под молочными железами). На дне эрозий формируются мягкие, сочные, зловонные вегетации, покрытые серозным и/или гнойным налетом с наличием пустул по периферии, что заставляет дифференцировать это заболевание с хронической вегетирующей пиодермией. Симптом Никольского положительный только вблизи очагов. В терминальной стадии кожный процесс очень напоминает вульгарную пузырчатку.

Деление ИП на различные клинические формы условно, т.к. клиническая картина одной разновидности может напоминать картину другой, а также возможен переход одной формы в другую. Принципы терапии существенно не отличаются при различных клинических формах, вместе с тем имеются некоторые особенности ведения больных, о которых будет написано ниже.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ИП ставится на основании **клинической картины** заболевания, **положительного симптома Никольского** и его модификаций (феномена «груши», описанного Н.Д. Шеклаковым, симптома G. Asboe—Hansen), в основе которых лежит явление акантолиза, и **лабораторных методов исследования**, таких, как:

- **цитологический анализ на наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий** (наличие акантолитических клеток в пузырях является не патогномоничным, но очень важным диагностическим признаком заболевания);
- **гистологическое исследование** (позволяет обнаружить внутриэпидермальное расположение щелей и пузырей);
- **метод прямой иммунофлюоресценции** (устанавливает наличие иммуноглобулинов класса G в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса).

Дифференциальный диагноз

Проводят с буллезным пемфигоидом Левера, герпетиформным дерматитом Дюринга, хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро—Хейли—Хейли, красной волчанкой, себорейным дерматитом, синдромом Лайелла, хронической вегетирующей пиодермией.

Буллезный пемфигоид Левера отличается от ИП наличием напряженных пузырей с плотной покрышкой, довольно быстро эпителизирующихся (в отсутствие вторичной инфекции) эрозий, отсутствием симптома Никольского, подэпидермальным расположением пузырей, отсутствием акантолитических клеток и расположением иммуноглобулинов класса G вдоль базальной мембраны эпидермиса.

Герпетиформный дерматит Дюринга характеризуется, в отличие от ИП, многоморфной зудящей сыпью, плотными напряженными пузырями на отечном гиперемированном основании, быстрой эпителизацией эрозий, отсутствием симптома Никольского и акантолитических клеток в мазке-отпечатке со дна эрозий, подэпидермальным расположением пузырей, отложением иммуноглобулина А в облас-

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 293

ти сосочков дермы, высоким содержанием эозинофилов в пузырной жидкости и/или периферической крови.

Для **хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро—Хейли—Хейли** отличительным признаком является семейный характер поражения, доброкачественное течение, ухудшение в летнее время года, наличие очагов поражения в излюбленных местах (боковая поверхность шеи, подмышечные, паховые складки, область пупка), наличие мацерации с образованием извилистых трещин по типу мозговых извилин, патогномоничных для этого заболевания. Симптом Никольского положителен не всегда и только в очагах поражения. Акантолитические клетки обнаруживаются, но без признаков дегенерации; отложение иммуноглобулинов не характерно. Заболевание протекает с периодами ремиссий и обострений, при нем не требуется постоянного лечения. Высыпания часто поддаются регрессу даже при назначении только местной терапии без применения ЛС системного действия.

Дискоидную красную волчанку отличает характерная триада симптомов в виде эритемы, гиперкератоза и атрофии. Акантолитические клетки и внутриэпидермальные пузыри отсутствуют. Симптом Никольского отрицательный.

Себорейный дерматит, несмотря на сходство с себорейной пузырчаткой, достаточно легко отличить от нее из-за отсутствия клинических и лабораторных признаков акантолиза, поражения слизистых оболочек, гистологических и иммунофлюоресцентных признаков, характерных для ИП.

В отличие от ИП **синдром Лайелла** — острое тяжелое заболевание, которое сопровождается лихорадкой, полиморфизмом высыпаний и обычно связано с приемом ЛС.

Для **хронической вегетирующей пиодермии**, помимо признаков, напоминающих вегетирующую пузырчатку, характерны симптомы выраженной пиодермии: эрозии, язвы, глубокие фолликулиты. При этом симптом Никольского отрицательный, а лабораторные признаки ИП отсутствуют.

Общие принципы лечения

Из пищевого рациона необходимо исключить раздражающую и грубую пищу (при поражении слизистых оболочек полости рта), а также ограничить или исключить соленые, копченые продукты, жиры животного происхождения, углеводы. Рекомендуются продукты, богатые белками, витаминами. Больные ИП должны быть под постоянным диспансерным наблюдением, избегать инсоляции, значительных физических нагрузок.

Основным методом медикаментозного лечения является назначение ГКС системного действия.

ЛС выбора:

А *Преднизолон внутрь по 40—60 мг 2 р/сут, 3—4 нед, далее доза снижается до поддерживающей, длительность терапии определяется индивидуально (обычно терапия пожизненная).*

Дозу преднизолона подбирают с учетом распространенности высыпаний и тяжести заболевания; она должна составлять не менее 1 мг/кг/сут. Суточную дозу распределяют таким образом, чтобы $^2/_3$ приходилось на ранние утренние часы (желательно после еды), а $^1/_3$ — после полудня (12—13 ч). При особенно тяжелом состоянии больного назначают более высокие дозы преднизолона до 200 мг/сут и выше. При высоких дозах прием преднизолона можно частично заменить его парентеральным введением или введением бетаметазона (возможно применение пролонгированных форм 1 раз в 7—10 сут).

Первоначально снижение дозы ГКС возможно на $^1/_4$—$^1/_3$ от максимальной начальной дозы после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация эрозий), который наступает обычно через 2—3, иногда через 4 нед. Затем доза преднизолона постепенно, медленно, в течение нескольких месяцев, снижается до поддерживающей.

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 294

Предельно допустимая минимальная поддерживающая доза может варьировать от 2,5 до 30 мг/сут. Обычно больные ИП пожизненно получают ГКС и лишь изредка от их применения удается отказаться.

Альтернативные ЛС:

A *Дексаметазон внутрь 8,5—17мг/сут в 2 приема, 3—4 нед, далее доза снижается до поддерживающей, длительность терапии определяется индивидуально (обычно терапия пожизненная)* ***или***

A *Метилпреднизолон внутрь 48—100 мг/сут в 2 приема, 3—4 нед, далее доза снижается до поддерживающей, длительность терапии определяется индивидуально (обычно терапия пожизненная)* ***или***

A *Триамцинолон внутрь 48—100 мг/сут в 2 приема, 3—4 нед, далее доза снижается до поддерживающей, длительность терапии определяется индивидуально (обычно терапия пожизненная).*

Для повышения эффективности терапии ГКС и с целью уменьшения их дозы назначают цитостатики:

A *Азатиоприн внутрь 2,5 мг/кг, длительность терапии определяется индивидуально* ***или***

A *Метотрексат в/м 10—20 мг (при хорошей переносимости до 25—30 мг) 1 р/нед (на курс 3—5—8 инъекций)* ***или***

A *Циклофосфамид внутрь 100—200 мг/сут, длительность терапии определятся индивидуально.*

В процессе лечения необходим контроль анализов крови (общего и биохимического) и мочи.

При недостаточной терапевтической эффективности ГКС и наличии противопоказаний к применению цитостатиков назначают иммунодепрессанты:

C *Циклоспорин внутрь 5 мг/кг/сут в 2 приема, до получения клинического эффекта, затем дозу снижают до минимальной поддерживающей.*

Иммунодепрессивная терапия назначается в сочетании с ГКС для снижения их суммарной дозы и сокращения длительности лечения. В настоящее время лечение иммуносупрессантами не считается общепризнанным.

Местно применяют анилиновые красители.

Лечение ИП проводится по жизненным показаниям, поэтому абсолютных противопоказаний для назначения необходимых ЛС нет. Обычно наиболее тяжело протекают вульгарная и листовидная пузырчатка, в связи с чем при этих клинических формах назначаются наиболее высокие дозы ГКС.

Оценка эффективности лечения

Проведение адекватной терапии приводит к улучшению самочувствия больных и исчезновению или уменьшению выраженности симптомов ИП. Однако необходима коррекция и профилактика побочных явлений, вызванных длительным приемом ГКС.

Качество жизни пациентов зависит от тяжести течения ИП и эффективности проводимой терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ГКС включают отеки, гипергликемию, алкалоз, артериальную гипертонию, гирсутизм, остеопороз, изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, психоз, бессонницу.

Ошибки и необоснованные назначения

Самой распространенной ошибкой фармакотерапии ИП является применение неадекватно низких доз ГКС, что приводит к длительному неэффективному лечению, дальнейшему распространению очагов поражения, ухудшению общего состояния больного, а при поражении слизистых оболочек полости рта — снижению веса вплоть до кахексии.

22_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 295

Прогноз

Всегда серьезный. ГКС, вызывая ремиссию заболевания и часто возвращая больным трудоспособность, тем не менее относительно редко приводят к полному выздоровлению.

Литература

1. *Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М.: Медицина, 1989.*
2. *Лыкова С.Г. Морфогенез, клинические особенности, некоторые аспекты дифференциального диагноза истинной акантолитической пузырчатки. Новосибирск, 1996.*
3. *Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В., Кубанова А.А. и др. Вестн. дерматол., 1995; 6: 6—11.*
4. *Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В., Кубанова А.А. и др. Вестн. дерматол., 1996; 2: 25—28.*
5. *Руководство по кожным и венерическим болезням. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М., 1996: 247—295.*
6. *Cottell S., Robinson N.D., Chann L.S. Am. J. Emerg. Med. 2000; 18: 288—299.*

23_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 296

Глава 23. Крапивница

Указатель описаний ЛС

Адреномиметики
Эпинефрин

Антигистаминные ЛС
Дезлоратадин
Эриус 797
Дифенгидрамин
Клемастин 681
Лоратадин 691
Кларотадин 680
Мебгидролин
Фексофенадин 769
Хлоропирамин
Хлорфенирамин*
Хлорфенамин**
Цетиризин
Эбастин

Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Дексаметазон 652
Преднизолон 732

Детоксицирующие ЛС
Натрия тиосульфат 723
Натрия хлорид
Поливидон

Соли кальция
Кальция глюконат
Кальция хлорид

ЛС других групп
Диосмектит
Переработанная древесина хвойных пород
Повидон
Микрокристаллическая целлюлоза

Крапивница представляет собой заболевание, которое характеризуется появлением на коже (реже на слизистых оболочках) уртикарных высыпаний (волдырей), сопровождающихся выраженным зудом.

Эпидемиология

По данным различных авторов, на протяжении жизни один и более эпизод крапивницы возникает у 1 из 4—6 человек.

Классификация

По длительности течения заболевания крапивницу подразделяют:

- на острую (менее 30 сут);
- хроническую (более 30 сут с многократными подсыпаниями новых элементов).

Этиология

К внешним факторам, способствующим развитию крапивницы, относится воздействие химических веществ, высоких или низких температур, трения, солнечного излучения, биологически активных веществ, содержащихся в растениях, а также использование некоторых лекарственных препаратов и употребление в пищу определенных продуктов. В отдельных случаях крапивница может иметь нейрогенное или условно-рефлекторное происхождение (психоэмоциональные нагрузки). К внутренним факторам относятся хронические воспалительные заболевания печени, почек, ЖКТ.

Патогенез

В основе патогенеза крапивницы лежат реакции гиперчувствительности немедленно-замедленного типа.

Ведущая роль принадлежит повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, обусловливающему острое развитие отека окружающих тканей.

23_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 297

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — крапивница

ФАКТОРЫ РИСКА

- Воздействие химических веществ, высоких/низких температур, трения, солнечного излучения, биологически активных веществ
- Некоторые лекарственные препараты, продукты
- Психоэмоциональные нагрузки
- Хронические воспалительные заболевания печени, почек, ЖКТ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Уртикарные высыпания (волдыри) на коже (реже на слизистых оболочках)
- Выраженный зуд

Острая крапивница (менее 30 сут)

- Внезапно появляются волдыри на туловище, верхних и нижних конечностях, лице
- Цвет розово-красный, затем бело-мраморный
- Субфебрилитет, диспепсии, затруднение дыхания, невротические реакции
- Волдыри могут сливаться, сохраняются от нескольких минут до 1—2 сут

Отек Квинке

- Вовлечение кожи и подкожной клетчатки на фоне/в отсутствие крапивницы
- Быстро развивается ограниченный отек кожи/слизистых оболочек в области лица, носоглотки, половых органов

Хроническая рецидивирующая крапивница

- Продолжительное течение
- Менее яркие и обильные волдыри

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина (уртикарные элементы; кожный зуд)
- Данные анамнеза
- Эозинофилия

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Чесотка
- Токсидермия
- Болезнь Дюринга

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Устранение причины возникновения/обострения заболевания
- Режим питания (гипоаллергенная диета)

Острая крапивница/обострение хронической рецидивирующей крапивницы

- Антигистаминные ЛС
- Энтеросорбенты
- Гипосенсибилизирующие ЛС
- Детоксицирующие ЛС (в отсутствие эффекта)
- ГКС системно (при тяжелом течении)

Отек Квинке

Однократно:

- адренергические ЛС (эпинефрин)
- гипосенсибилизирующие ЛС
- антигистаминные ЛС
- ГКС (преднизолон)

23_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 298

Клинические признаки и симптомы

При **острой крапивнице** высыпания появляются внезапно, представляют собой уртикарные элементы, располагающиеся на туловище, верхних и нижних конечностях, лице. Волдыри имеют полушаровидную форму. Их цвет, вначале розово-красный, постепенно становится бело-мраморным. Волдыри могут сливаться в крупные очаги с неровными полициклическими краями. Обычно высыпания сохраняются недолго, от нескольких минут до 1—2 ч, иногда до 1—2 сут. В период появления высыпаний могут наблюдаться субфебрилитет, диспептические расстройства, затруднение дыхания, невротические реакции.

Отек Квинке характеризуется вовлечением в процесс кожи и подкожной клетчатки. Он может возникать как на фоне крапивницы, так и в ее отсутствие. В начальной стадии происходит быстрое развитие ограниченного отека кожи или слизистых оболочек, чаще в области лица, носоглотки, половых органов. Кожа приобретает розовато-перламутровый оттенок, становится напряженной, плотной на ощупь.

При **хронической рецидивирующей крапивнице** процесс характеризуется менее яркими и обильными волдырями. Заболевание отличается продолжительным течением. Периоды рецидивов чередуются с ремиссиями различной длительности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании наличия характерных уртикарных элементов и выраженного кожного зуда. Важное значение имеют анамнестические данные. В периферической крови выявляется эозинофилия.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с чесоткой, токсидермией, болезнью Дюринга.

Для **чесотки** характерно наличие парных элементов, чесоточных ходов, в которых можно выявить клеща или продукты его жизнедеятельности. Зуд обычно усиливается в вечернее и ночное время.

При **лекарственной токсидермии** имеется связь между появлением высыпаний и приемом того или иного лекарственного препарата. Сыпь полиморфна, могут обнаруживаться пузыри.

Для **болезни Дюринга** характерны преимущественно везикулезные, папулезные, уртикарные высыпания, располагающиеся сгруппированно, чаще локализующиеся на разгибательных поверхностях конечностей. При постановке диагноза следует обращать внимание на непереносимость галогенов, глютенов, наличие эозинофилов в содержимом пузырей, обнаружение IgA при иммуноморфологическом исследовании и характерные морфологические особенности.

Общие принципы лечения

Прежде всего необходимо устранить причину возникновения или обострения заболевания. Следует упорядочить режим питания, исключить возможные аллергизирующие продукты.

Острая крапивница или обострение хронической рецидивирующей крапивницы:

Дезлоратадин внутрь 5 мг 1 р/сут, 10—20 сут ***или***
Клемастин внутрь по 0,001 г 2—3 р/сут, 10—20 сут ***или***
Лоратадин внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—20 сут ***или***
Фексофенадин внутрь 180 мг 1 р/сут, 10—20 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь по 0,025 г 3 р/сут, 10—20 сут ***или***
Хлорфенамин внутрь по 8 мг 3 р/сут, 10—20 сут ***или***
Цетиризин внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—20 сут ***или***
Эбастин внутрь 10 мг 1 р/сут, 10—20 сут

±

23_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 299

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут, 10—15 сут ***или***
Клемастин, 0,1% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут, 10—15 сут ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 1—2 мл 1 р/сут, 10—15 сут

+

Диосмектит внутрь по 3 пакетика в сутки, растворяя каждый в 100 мл воды, 7—10 сут ***или***
Переработанная древесина хвойных пород внутрь по 1 ст. л. 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Повидон внутрь по 5 г, растворенных в 100 мл воды, 3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Микрокристаллическая целлюлоза внутрь по 1 ст. л. 2—3 р/сут (0,3 г/кг/сут), 7—10 сут

(рекомендуется принимать энтеросорбенты за 1—1,5 ч до или через 1—1,5 ч после еды)

±

Кальция глюконат, 10 % р-р, в/в 10 мл 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Кальция хлорид, 10% р-р, в/в 5—10 мл 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в медленно 10 мл 1 р/сут, 7—10 сут

+

(при недостаточной эффективности)

Натрия хлорид, изотонический р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 2—4 введения ***или***
Низкомолекулярные декстраны в/в капельно 400 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 2—4 введения ***или***
Повидон в/в капельно 400 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 2—4 введения

+

(при тяжелом течении)

Бетаметазона динатрия фосфат/бетаметазона дипропионат в/м 1—2 мл 1 или 2 введения с интервалом 7—10 сут ***или***
Дексаметазон в/в или в/м 2—6 мг/сут, 5—7 сут ***или***
Преднизолон в/в или в/м 30—80 мг/сут, 5—7 сут.

При отеке Квинке:

Эпинефрин, 0,1% р-р, п/к 0,5—1 мл, однократно

+

Кальция хлорид, 10% р-р, в/в 10 мл, однократно

+

Дифенгидрамин, 1% р-р, в/м 2 мл, однократно ***или***
Клемастин, 0,1% р-р, в/м 2 мл, однократно ***или***
Хлоропирамин, 2% р-р, в/м 2 мл, однократно

+

Преднизолон в/в 40—60 мг (можно растворить в 20 мл 40% р-ра глюкозы), однократно.

В зависимости от тяжести состояния возможно повторное введение указанных ЛС.

Оценка эффективности лечения

Отсутствие свежих и разрешение старых высыпаний, исчезновение зуда.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие отека гортани. В этом случае необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей. При введении ГКС возможен подъем АД.

Ошибки и необоснованные назначения

Отсутствие адекватной терапии при тяжелом течении крапивницы и развитии отека Квинке.

Прогноз

Как правило, благоприятный.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Неотложная дерматология. М.: Триада-фарм, 2001; 49—56.*

23_GLAVA.qxd 04.02.05 15:25 Page 300

2. *Кожные и венерические болезни: Справочник. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997; 352 с.*
3. *Клиника, современные концепции патогенеза и новые методы лечения наиболее распространенных дерматозов: Руководство по кожным заболеваниям. Под ред. Ю.С. Бутова. М.: Изд-во РГМУ, 1999; 216 с.*
4. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей: В 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1999; 2: 21—23.*
5. *Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Крапивница. Вирусные дерматозы: Библиотека врача-дерматовенеролога. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: СОТИС, 2000; 3—73.*

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 301

Глава 24. Красный плоский лишай

Указатель описаний ЛС

Антибиотики
Бензилпенициллин
Тетрациклин
Эритромицин
Антигистаминные ЛС
Дифенгидрамин
Клемастин 681
Лоратадин 691
Кларотадин 680
Мебгидролин
Прометазин
Хифенадин 775
Хлоропирамин
Эбастин
Антимикробные ЛС
Метронидазол 717
Тинидазол
Антисептики
Молочная кислота
Мочевины пероксид
Подофиллотоксин
Кондилин 686
Салициловая кислота 745
Цинка оксид
Цинка сульфат
Витамины
Ретинол 738
Видестим 640
Ретинола пальмитат 740
Ретинол/витамин Е
Рибофлавин
Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Бетаметазон/салициловая кислота
Акридерм СК 626
Гидрокортизон 643
Гидрокортизона бутират
Латикорт 690
Локоид 691
Окситетрациклин/гидрокортизон
Преднизолон 732
Триамцинолон 758
Флуметазон**
Флуоцинолона ацетонид 771
Флутиказон
Детоксицирующие средства
Натрия тиосульфат 723
Натрия хлорид
Поливидон
Медленно действующие противовоспалительные средства
Гидроксихлорохин 648
Хлорохин 776
Прижигающие ЛС
Фенол/трикрезол
Противогрибковые ЛС
Гризеофульвин 649
Ретиноиды
Ацитретин
Соли кальция
Кальция глюконат
Кальция хлорид
Стабилизаторы мембран тучных клеток
Кетотифен
Фотосенсибилизаторы
Метоксален**
Триоксисален
Цитостатики
Метотрексат 713
Фторурацил
Циклоспорин 781
Циклофосфамид 787
ЛС других групп
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин[1]
Фермент, получаемый из поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника крупного рогатого скота[2]
Магния сульфат
Медазепам 698
Холина салицилат
Холисал 777

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Феназепам.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Дезоксирибонуклеаза.

Красный плоский лишай (КПЛ) представляет собой хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся плоскими папулезными высыпаниями, сопровождающимися зудом.

Эпидемиология

На долю КПЛ приходится от 0,5 до 2,4% от общего числа всех случаев заболеваний кожи. За последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости КПЛ. Мужчины и женщины болеют одинаково часто, реже заболевание встречается в детском и пожилом возрасте.

Классификация

Типичный КПЛ характеризуется появлением на коже плоских лентикулярных, полигональных папул с центральным вдавлением, розового цвета с синюшным или сиреневым оттенком. У $^1/_3$ больных выявляется поражение слизистых оболочек в виде белесовато-опаловых папул, формирующих бляшки в виде колец, полосок, мозаичных фигур, напоминающих сеть или лист папоротника. **Кольцевидный КПЛ** характеризуется кольцевидно располагающимися мелкими папулами, наиболее часто локализующимися на головке полового члена и в преддверии влагалища. При **полосовидном КПЛ** высыпания располагаются линейно, при **зостериформном** — по ходу нервных стволов, для **коримбиформного** характерны сгруппированные высыпания в форме виноградной лозы, для **серпигинозного** — высыпания в виде дуг или полуколец, постепенно распространяющиеся на здоровые участки кожи, оставляя за собой зоны гипер- или депигментации. **Пигментный КПЛ** характеризуется буровато-коричневыми или темно-синими слегка возвышающимися папулами и пигментными пятнами кольцевидной формы. При **дисхромичном КПЛ** участки депигментации располагаются на открытых участках кожи, по периферии которых в дальнейшем появляются пигментированные высыпания. Для **тропического (актинического) КПЛ** типично появление буровато-синюшных пятен и мелких папул на открытых участках кожи. **Буллезный КПЛ** характеризуется образованием пузырей, появляющихся на фоне па-

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 302

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ **красный плоский лишай**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Лентикулярные высыпания в виде полигональных папул с центральным вдавлением либо плоской блестящей поверхностью, розового цвета с синюшным оттенком
- Положительная изоморфная реакция Кебнера
- Зуд

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Атипичные формы: биопсия элемента сыпи с последующим гистологическим исследованием

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Вторичный сифилис
- Лихеноидный парапсориаз
- Плоские бородавки
- Лейкоплакия
- Кандидоз

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Прогрессирующая стадия
- Растворы для инфузий с седативным, десенсибилизирующим действием
- Антигистаминные препараты
- ГКС системного действия

Стационарная стадия
- Противомалярийные препараты
- Противогрибковые препараты

Генерализованный КПЛ
- Фотохимиотерапия (ПУФА-терапия)

Резистентный к лечению КПЛ
- Цитостатики

Эрозивно-язвенный КПЛ
- Препараты группы азолов
- Ретиноиды (ацитретин)
- Антибактериальные ЛС (пенициллины, макролиды, тетрациклины)
- Противовирусные препараты

КПЛ с поражением ногтевых пластинок
- Витамины
- Препараты цинка

Гипертрофический КПЛ
- Давящие повязки с ГКС и салициловой кислотой

При любой форме КПЛ
- Седативные препараты
- Транквилизаторы
- Препараты, нормализующих состояние симпатоадреналовой системы
- ГКС для местного применения
- Аппликации озокерита, парафина, лечебных грязей
- Термо-, крио- и химическая деструкция элементов сыпи

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 303

пулезной сыпи или на неизмененной коже. При **эрозивно-язвенном КПЛ** наряду с обычными очагами могут отмечаться участки эрозивно-язвенного поражения (чаще на своде стоп, генитали-ях и слизистой оболочке полости рта). Для **экссудативно-гиперемического КПЛ** типично появление папулезных высыпаний на воспаленной слизистой оболочке (чаще полости рта). **Гипертрофический КПЛ** характеризуется образованием веррукозных гипертрофических бляшек синюшно-розового цвета, **псориазоформный** — появлением незначительно инфильтрированных папул и выраженным шелушением, **кораловидный** — четкообразным полосовидным расположением крупных и мелких папул, чередующихся с участками гиперпигментации. При **фолликулярном КПЛ** отмечаются конусовидные фолликулярные папулы с роговыми пробками в центре. Для **фолликулярного декальвирующего КПЛ (волосяной отрубевидный красный лишай)** характерно появление фолликулярных папул на волосистой коже головы с последующей рубцовой атрофией кожи и облысением. **Эритематозный КПЛ** характеризуется образованием эритематозных папул мягкой консистенции, **скарлатиноформный** — мелких папул и скарлатиноформного шелушения. Для **эритродермического КПЛ** типично сочетание эритродермии и папулезных высыпаний. При **варикозном КПЛ** отмечаются высыпания по ходу варикозно расширенных вен. **Ливедоподобный КПЛ** проявляется лихеноидными высыпаниями на фоне ретикулярного ливедо. При **поствакцинном КПЛ** высыпания появляются на поствакцинальных рубцах.

Атрофический КПЛ характеризуется атрофией центральной части папул.

В некоторых случаях отмечается сочетание КПЛ и других заболеваний, протекающих с поражением кожи, например системной красной волчанкой; для **синдрома Литтла—Лассюэра** характерно сочетание фолликулярных кератотических высыпаний с рубцовой алопецией в области головы, подмышечных впадин и лобковой области.

Этиология

Этиология КПЛ неизвестна. Нередко высыпания появляются после эмоциональных переживаний, приема некоторых лекарственных препаратов, воздействия солнечных лучей, операций по пересадке тканей.

Патогенез

КПЛ представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором эпидермальные клетки выступают в роли аутоантигена, вызывая клеточный иммунный ответ, проявляющийся одной из вышеуказанных клинических форм заболевания. Патоморфологически в эпидермисе выявляется гиперкератоз, гипергранулез, вакуольная дегенерация базального слоя. В верхних слоях дермы определяется плотная полосовидная инфильтрация за счет лимфоцитов, гистиоцитов и меланоцитов. При КПЛ, обусловленном приемом лекарственных препаратов, отмечается выраженная эозинофильная инфильтрация. Методом прямой иммунофлюоресценции выявляется отложение IgM и в меньшей степени IgA, IgC, а также комплемента C_3 под эпидермисом.

При повторном воздействии предполагаемого этиологического фактора возможно развитие рецидива.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления КПЛ:

- лентикулярные высыпания в виде полигональных папул с центральным вдавлением либо плоской блестящей поверхностью розового цвета с синюшным (сиреневым, фиолетовым) оттенком;
- положительная изоморфная реакция Кебнера (линейное расположение све-

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 304

жих элементов на месте раздражения кожи);
- зуд.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз КПЛ ставится на основании **клинических проявлений** заболевания (мелкие, блестящие плоские папулы с сиреневым оттенком, положительная изоморфная реакция).

При атипичных формах заболевания рекомендуется **биопсия** элемента сыпи с последующим **гистологическим исследованием**.

Дифференциальный диагноз

Высыпания на коже следует дифференцировать с папулами при вторичном сифилисе и лихеноидном парапсориазе, а также с плоскими бородавками. При наличии очагов поражения на слизистых оболочках дифференциальный диагноз проводится с лейкоплакией, кандидозом.

Общие принципы лечения

Основные принципы лечения:
- сочетание этиотропной и патогенетической терапии;
- сочетание системного и местного применения лекарственных препаратов.

Основными целями лечения служат уменьшение выраженности воспаления и устранение субъективных симптомов.

Выбор метода лечения зависит:
- от формы заболевания;
- стадии заболевания;
- распространенности высыпаний;
- локализации высыпаний;
- глубины поражения кожи и слизистых оболочек;
- вовлечения в процесс придатков кожи (волосы, ногти);
- вторичных изменений (рубцовая алопеция, рубцовая атрофия кожи);
- выраженности субъективных симптомов;
- соматического состояния больного (функциональное состояние печени, ЖКТ, нервной системы).

В процессе лечения постоянно оценивается его эффективность и переносимость. При необходимости осуществляется смена используемых препаратов или их дозы.

Прогрессирующая стадия:

Д | *Кальция глюконат, 10% р-р, в/в или в/м 10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 5—10 введений* ***или***
Кальция хлорид, 10% р-р, в/в 10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 5—10 введений ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 5—10 введений ***или***
Магния сульфат, 25% р-р, в/м 10 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 5—10 введений (у больных с артериальной гипертонией)

+

(при тяжелом течении КПЛ, появлении генерализованных высыпаний, а также при эритродермической форме)

Повидон, 6% р-р, в/в капельно 400 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 3—5 введений ***или***
Натрия хлорида р-р изотонический в/в капельно 400 мл 1 р/сут или 1 р/2 сут, 3—5 введений

+

Дифенгидрамин внутрь по 50 мг 2—3 р/сут ***или***
Кетотифен внутрь по 1 мг 2—3 р/сут ***или***
Лоратадин внутрь по 10 мг 2—3 р/сут ***или***
Клемастин внутрь по 1 мг 2—3 р/сут ***или***
Мебгидролин внутрь по 100 мг 2—3 р/сут ***или***
Прометазин внутрь по 25 мг 2—3 р/сут ***или***
Хифенадин внутрь по 10 мг 2—3 р/сут ***или***
Хлоропирамин внутрь по 25 мг 2—3 р/сут ***или***
Эбастин внутрь по 10 мг 2—3 р/сут.

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 305

При недостаточной эффективности проводимой терапии используются глюкокортикоидные препараты в начальной дозе 20—40 мг/сут в пересчете на преднизолон с постепенным ее уменьшением; можно применять препараты длительного действия.

Д | *Бетаметазона динатрия фосфат/бетаметазона дипропионат в/м однократно 2 мг/5 мг (1 мл)* ***или***
Триамцинолон в/м однократно 40—50 мг.

При продолжении прогрессирования заболевания инъекции повторяют каждые 2—3 нед (всего 3—4 введения).

Стационарная стадия:

Д | *Гидроксихлорохин внутрь по 200 мг 2 р/сут, 5 сут с последующим перерывом на 2 сут; курсы лечения повторяют в течение 1—2 мес* ***или***
Хлорохин внутрь по 250 мг 2 р/сут, 5 сут с последующим перерывом на 2 сут; курсы лечения повторяют в течение 1—2 мес

\+

Гризеофульвин внутрь по 125 мг 2 р/сут в течение 3—6 мес.

При генерализованном КПЛ проводят фотохимиотерапию (ПУФА-терапию), представляющую собой прием фотосенсибилизатора (метоксален, триоксисален) с последующим (через 2 ч) УФ-облучением в длинноволновом спектре (320—400 нм). Начальная интенсивность облучения составляет 1,5—2,0 Дж/см^2 с постепенным (каждые 2—3 процедуры) увеличением дозы до 8—10 Дж/см^2). Курс лечения составляет 15—30 процедур.

При резистентном к лечению КПЛ:

Метотрексат в/м 20—25 мг 1 р/нед, 3—4 введения ***или***
Циклоспорин в/в или внутрь 5 мг/кг/сут в 2 введения (приема) в течение 3—4 нед ***или***
Циклофосфамид в/м 50—100 мг/сут в течение 5—7 нед.

При эрозивно-язвенном КПЛ:

Метронидазол внутрь 1000 мг/сут в течение 2 нед; затем 500 мг/сут в течение 2—3 нед ***или***
Тинидазол внутрь 1000 мг/сут в течение 2 нед; затем 500 мг/сут в течение 2—3 нед

\+

Ацитретин внутрь 0,5 мг/кг/сут в течение 3—4 нед

\+

Бензилпенициллин в/м по 500 000 ЕД 4 р/сут в течение 10 сут ***или***
Тетрациклин внутрь по 500 мг 4 р/сут в течение 2 нед ***или***
Эритромицин внутрь по 500 мг 4 р/сут в течение 2 нед

\+

Дезоксирибонуклеаза в/м по 500 мл 2 р/нед, 10 введений.

При КПЛ с поражением ногтевых пластинок:

Ретинол/витамин Е внутрь по 200 мг 2—3 р/сут в течение 1 мес ***или***
Ретинола ацетат внутрь 300 000 ЕД/сут в течение 1 мес ***или***
Ретинола пальмитат внутрь 300 000 ЕД/сут в течение 1 мес ***или***
Рибофлавин внутрь по 5 мг 3 р/сут в течение 1 мес

\+

Цинка оксид внутрь по 50 мг 2 р/сут в течение 2—3 мес ***или***
Цинка сульфат по 50 мг 2 р/сут в течение 2—3 мес.

При любой форме КПЛ целесообразно применение седативных препаратов, транквилизаторов, а также препаратов, нормализующих функциональное состояние симпатоадреналовой системы:

Медазепам внутрь 10 мг вечером в течение 2 нед ***или***
Феназепам внутрь 1 мг вечером в течение 2 нед.

Для местной терапии используются ЛС, содержащие ГКС:

Бетаметазон, мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***
Гидрокортизон, 1% мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***
Гидрокортизона 17-бутират, мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***
Окситетрациклин/гидрокортизон, аэрозоль, орошать эрозии 3—4 р/сут в течение 1—2 нед ***или***

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 306

Преднизолон, 0,5% мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***

Триамцинолон, мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***

Флуметазон, мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***

Флуоцинолона ацетонид, мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед ***или***

Флутиказон, мазь, наносить на высыпания 2—3 р/сут в течение 2—3 нед.

При гипертрофическом КПЛ применяются давящие повязки с ГКС и салициловой кислотой:

Бетаметазон/салициловая кислота, мазь, под давящую повязку на 6—7 ч 1 р/сут в течение 3—5 сут.

Используют также аппликации озокерита, парафина, лечебных грязей (ежедневно в течение 2—3 нед), а также деструкция элементов сыпи с помощью термодеструкции, криодеструкции и химической деструкции (фенол/трикрезол, 5-фторурацил, кислота трихлоруксусная 33%, подофиллотоксин, мочевина, кислота салициловая, кислота молочная).

Ошибки и необоснованные назначения

Нет данных.

Оценка эффективности лечения

При условии правильно подобранной терапии улучшение наступает в течение 1—2 нед; высыпания исчезают через 1—1,5 мес. Клиническое излечение (выздоровление) характеризуется полным исчезновением папул, на месте которых остаются гиперпигментированные или депигментированные пятна. Последние могут оставаться на неопределенное время (от нескольких недель до нескольких месяцев). Эрозивно-язвенная, гипертрофическая и атрофическая формы КПЛ обычно резистентны к терапии, и высыпания сохраняются на протяжении нескольких месяцев или даже лет.

Прогноз

Прогноз при эрозивно-язвенной, гипертрофической и атрофической формах, а также синдроме Литтла—Лассуэра неблагоприятный.

Литература

1. *Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Под ред. Н.Г. Короткого. Тверь: Губернская медицина, 2001.*
2. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. В 2 т. М.: Медицина, 1999.*
3. *Машкиллейсон Л.Н. Лечение и профилактика кожных болезней. М.: Медицина, 1993.*
4. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. В 2 т. М.: Медицина, 1993.*
5. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и заболеваний кожи: Протоколы ведения больных. М., 2001.*
6. *Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. Махачкала, 2002.*
7. *Справочник дерматолога. Под ред. В.Н. Мордовцева, Ю.К. Скрипкина. СПб.: Гиппократ, 1999.*
8. *Суколин Г.И. Клиническая дерматология: Краткий справочник по диагностике и лечению дерматозов. СПб.: Гарт-Курсив, 1997.*
9. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, Мак-Грау-Хилл, 1999.*
10. *Arnold H.L., Odom R.B., James W.D. Diseases of the Skin. Clinical Der-*

24_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 307

matology. Philadelphia: Saunders Comp., 1990.
11. *El-Zawahry M. Skin Diseases in Arabian Countries. Press: Cairo, 1964.*
12. *Levy et al. Treatment of lichen planus with griseofulvin. Int. J. Dermatol. 1986; 25: 405—407.*
13. *Shiochara T. The lichenoid tissue reaction. Am. J. Dermatopathol. 1988; 10: 252—255.*
14. *Woo T.Y. Systemic isotretinoin treatement of lichen planus. Cutis 1985; 33: 385—387.*

25_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 308

Глава 25. Кератодермии наследственные

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Мочевины пероксид
Салициловая кислота 745

Витамины
Никотиновая кислота
Ретинол 738
Видестим 640
Ретинола пальмитат 740
Ретинол/метилурацил
Редецил 737
Ретинол/эргокальциферол/альфа-токоферол
Радевит 737

Ретиноиды
Ацитретин

ЛС, улучшающие периферическое кровообращение
Ксантинола никотинат
Пентоксифиллин

ЛС других групп
Депротеинизированный диализат из крови молочных телят[1]

Кератодермии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся диффузным или очаговым утолщением рогового слоя эпидермиса ладоней и подошв, у части больных в сочетании с кератозами другой локализации, эктодермальной дисплазией и воспалением.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности кератодермии нет. Частота поражения не зависит от пола.

Классификация

По **клиническим признакам** кератодермию подразделяют на **диффузную** и **очаговую**.

К основным **диффузным формам** относятся наследственная кератодермия Тоста—Унны, кератодермия Грейтера, кератодермия Вернера, мутилирующая кератодермия, болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона—Лефевра.

Очаговая кератодермия может быть крупно- и мелкоочаговой, а также линейной. Наиболее часто встречается кератодермия Сименса и пятнистая диссеминированная симметричная кератодермия (кератодермия Бушке—Фишера).

Этиология

Кератодермии — наследственные заболевания с **аутосомно-доминантным** (кератодермия Тоста—Унны, кератодермия эпидермолитическая, кератодермия мутилирующая Фовинкеля, кератодермия Бушке—Фишера, кератодермия Сименса) или **аутосомно-рецессивным** (болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона—Лефевра) типом наследования. Существуют также **приобретенные кератодермии** (например, кератодермия климактерическая).

Патогенез

При некоторых формах обнаружены мутации генов, кодирующих образование кератина (например, кера-

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Солкосерил.

25_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 309

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ **кератодермии наследственные**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Диффузное/очаговое утолщение рогового слоя эпидермиса ладоней и подошв
- В сочетании:
  — с кератодермией другой локализации (мутилирующая кератодермия, кератодермия Грейтера, болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона—Лефевра)
  — эктодермальной дисплазией (кератодермия Вернера)
  — воспалением (кератодермия Грейтера, болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона—Лефевра)

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Гистологическое исследование (кератодермия Вернера)
- Консультация стоматолога (пародонтоз при кератодермии Папийона—Лефевра)
- Наблюдение онколога (при сочетании кератодермии с раком пищевода)
- Исключение тирозинемии II типа (при сочетании кератодермии с кератитом)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Псориаз
- Болезнь Девержи

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Избегание длительной механической нагрузки на кожу ладоней и подошв
- Ношение ортопедической обуви
- **Фармакотерапия:**
  — препараты ретинола (витамина А)
  — кератолитические средства
  — препараты, улучшающие периферическое кровообращение (при мутилирующей кератодермии)
  — санация полости рта (при кератодермии Папийона—Лефевра)

25_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 310

тина 1 при кератодермии Тоста—Унны, кератина 9 при кератодермии Вернера), а также сцепление с локусом 1p34—36 при кератодермии Грейтера.

Морфологически определяются гиперкератоз, акантоз, а также воспалительная инфильтрация сосочкового слоя (преимущественно вокруг кровеносных сосудов).

Клинические признаки и симптомы

В большинстве случаев кератодермия развивается в течение первого года жизни, но может существовать с рождения или возникать позже. При **кератодермии** Тоста—Унны имеется сплошной гиперкератоз ладоней и подошв с полоской ливидоподобной эритемы на границе со здоровой кожей. С этой формой сходны **кератодермия Вернера**, характеризующаяся наличием пузырей, чаще выявляемых при гистологическом исследовании, а также **мутилирующая кератодермия**, отличающаяся сотовидным характером поражения, наличием очагов гиперкератоза на тыльной поверхности пальцев и звездчатым очертанием очагов кератоза в области лучезапястных суставов. Для **кератодермии Грейтера** характерны наличие воспалительных изменений, переход поражения на тыльную поверхность кистей и стоп, уменьшение выраженности клинических проявлений с возрастом.

Очаговые кератодермии отличаются небольшими размерами поражения — от точечных до нескольких сантиметров в диаметре.

Аутосомно-рецессивные формы кератодермии **(болезнь острова Меледа, кератодермия Папийона—Лефевра)** характеризуются не только диффузным ороговением, но и выраженной воспалительной реакцией, вовлечением в процесс тыльной поверхности кистей и стоп, коленных и локтевых суставов; кроме того, для кератодермии Папийона—Лефевра типично наличие пародонтоза.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика основывается на **клинических признаках**, а при кератодермии Вернера еще и данных **гистологического исследования** (зернистая дистрофия клеток верхних и средних отделов эпидермиса, как при врожденной буллезной ихтиозиформной эритродермии). Больные с аутосомно-рецессивными формами кератодермии должны быть консультированы стоматологами для своевременного выявления и устранения пародонтоза. При сочетании кератодермии с раком пищевода все члены семьи, страдающие кератодермией, должны наблюдаться онкологом. При наличии очаговых болезненных участков кератодермии в сочетании с кератитом требуется исключить тирозинемию II типа.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с поражением ладоней и подошв при псориазе, болезни Девержи.

Общие принципы лечения

Как и при врожденных ихтиозиформных эритродермиях, используются препараты ретинола (витамина А) и кератолитические средства. Учитывая ограниченность поражения, кератолитические препараты применяются в более высоких дозах; кроме того, возможно использование салициловой кислоты:

Ацитретин внутрь не более 1 мг/кг/сут (при диффузных невоспалительных формах), не более 0,5 мг/кг/сут (при воспалительных формах), не более 0,3 мг/кг/сут (при эпидермолитической форме), 0,3—0,75 мг/кг/сут (при очаговых формах у детей) в течение 6—8 нед ***или***

Ретинол внутрь 100 000 МЕ/сут (при эпидермолитической форме), 300 000 МЕ/сут (при других формах) в течение 1,5—2 мес

+

25_GLAVA.qxd 04.02.05 15:26 Page 311

Мочевина, 5—30% мазь, местно 1 р/сут до достижения клинического улучшения ***или***

Салициловая кислота, 5—10% мазь, местно 1 р/сут до достижения клинического улучшения.

При достаточном терапевтическом эффекте доза ацитретина может быть уменьшена до 0,3 мг/кг/сут при невоспалительных кератодермиях и до 0,1 мг/кг/сут при воспалительных и эпидермолитической формах. У взрослых больных средняя доза ацитретина составляет 25—30 мг/сут, при недостаточном эффекте она может быть увеличена до 50 мг/сут. При мутилирующей форме применение ретинола необходимо сочетать с использованием препаратов, улучшающих периферическое кровообращение (в течение 3—4 нед):

Ксантинола никотинат внутрь по 0,15 г 3 р/сут в течение 3—4 нед ***или***

Никотиновая кислота внутрь по 0,05 г 3 р/сут после еды в течение 3—4 нед ***или***

Пентоксифиллин внутрь по 0,2 г 2 р/сут в течение 3—4 нед ***или***

Солкосерил в/м 85 мг по 2 мл 1 р/сут в течение 3—4 нед.

При **кератодермии Папийона—Лефевра** лечение включает санацию полости рта.

Чтобы эффект от лечения сохранялся как можно дольше, больным следует избегать длительной механической нагрузки на кожу ладоней и подошв. Показано ношение ортопедической обуви.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит значительное уменьшение выраженности клинических проявлений.

Осложнения и побочные эффекты лечения

К наиболее частым осложнениям, связанным с использованием ретинола и его производных у детей, относятся развитие гипервитаминоза А, а также повышение давления спинномозговой жидкости и возникновение гидроцефалии.

Ошибки и необоснованные назначения

Превышение рекомендуемой дозы ретинола приводит к развитию гипервитаминоза А.

Применение кератолитических препаратов в повышенных дозах при выраженном воспалении и наличии пузырей не показано.

Использование ацитретина в дозе, превышающей рекомендуемую, увеличивает риск образования пузырей.

Прогноз

Полного излечения добиться не удается.

Литература

1. *Фармакотерапия в дерматовенерологии. Под ред. В.Н. Мордовцева, З.А. Кешилевой. Алматы: Казахстан, 1994.*
2. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М., 1999; 2: 696—704.*

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 312

Глава 26. Микозы

Кератомикозы
Разноцветный лишай 315
Дерматомикозы
Эпидермофития паховая 318
Микоз стоп (кистей) 320
Микроспория 336
Трихофития 339
Фавус 343

Микозы — заболевания человека и животных, вызываемые различными родами и видами патогенных и условно-патогенных грибов.

Для кератомикозов характерно паразитирование грибов преимущественно в роговом слое эпидермиса, для дерматомикозов — в эпидермисе и придатках кожи (волосах и ногтях).

Дерматомикозы до настоящего времени остаются распространенными заболеваниями. В последние 20 лет наиболее часто регистрируется микоз стоп. Второе место занимают зооантропонозные микозы: микроспория и трихофития.

Глубокие микозы наиболее распространены в странах с жарким климатом. Поражения при этих микозах и кандидозе, кроме слизистых и кожи, распространяются и на внутренние органы, поэтому в данной главе не рассматриваются.

Высокая заболеваемость микозами, обусловленными не только дерматофитами, но нередко и смешанной флорой, развитие лекарственной устойчивости делают особенно актуальной проблему выбора антимикотических средств системного и наружного действия с учетом этиологии, клинической формы и распространенности микоза, чувствительности к нему возбудителя и наличия сопутствующих заболеваний.

В отсутствие общепринятой классификации существует множество ее вариантов, среди которых наибольшее распространение получило разделение микозов по клиническим признакам.

Общая классификация микозов

Кератомикозы:
- разноцветный лишай;
- узловатая трихоспория (пьедра белая и черная).

Дерматомикозы:
- эпидермофития паховая (истинная);
- микозы стоп;
- микроспория;
- трихофития;
- фавус;
- черепитчатый микоз (токело).

Кандидоз:
- слизистых оболочек, кожи, ногтевых валиков, ногтей;
- хронический генерализованный (гранулематозный);
- висцеральный.

Глубокие микозы:
- аспергиллез;
- бластомикоз североамериканский;
- бластомикоз южноамериканский;

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 313

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — МИКОЗЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Кератомикозы

Разноцветный лишай

- Высыпания на груди, шее, спине, животе, волосистой части головы
- На поверхности отрубевидное шелушение
- Без субъективных ощущений
- После загара — пятна белого цвета

Дерматомикозы

Эпидермофития паховая

- Красные пятна в естественных складках, склонные к слиянию
- Субъективно: зуд, жжение, болезненность

Микоз стоп (кистей)

- ***T. rubrum* (руброфития)**
  - — Множественное поражение ногтей стоп и кистей, кожи (стопы, крупные складки), волос
  - — Зуд
  - — Экссудативные формы чаще у детей
- ***T. interdigitale***
  - — Поражение кожи стоп (3-я и 4-я межпальцевые складки, верхняя треть подошвы, боковые поверхности стопы и пальцев, свод стопы) и ногтей стоп (единичное поражение; I и V пальцы)
  - — Воспаление, аллергические высыпания; генерализация при иммунодефиците
- **Микроспория**
  - — Поражает волосы, гладкую кожу
  - — На волосистой части головы: все волосы в очагах обломаны, покрыты чешуйками
  - — Воспалительные явления в крупных очагах

Трихофития

- **Поверхностная**
  - — Мелкие очаги на волосистой части головы с коротко обломанными волосами
  - — На гладкой коже — более крупные, ярко-красного цвета, склонны к слиянию
- **Хроническая**
  - — Множественные атрофические плешинки, «черные точки», шелушение, зуд
  - — На гладкой коже очаги синюшно-красные, с шелушением и узелками
  - — Поражение ногтей сначала на кистях, позже стопах
- **Инфильтративная**
  - — Очаги с воспалительными явлениями
  - — Поражение регионарных лимфатических узлов
- **Инфильтративно-нагноительная**
  - — Опухолевидные образования темно-красного цвета, покрытые корками, болезненные
  - — Нарушается общее состояние
  - — На месте бывших очагов образуются рубцы

Фавус

- **Волосистая часть головы**
  - — **Классическая форма**: скутулы с запахом плесени, склонные к слиянию; под ними рубцовая атрофия кожи и стойкое облысение
  - — **Импетигинозная форма**: буровато-коричневые корки
  - — **Сквамозная форма**: обильное пластинчатое шелушение
- Поражение **гладкой кожи и ногтей** (чаще кистей), в тяжелых случаях — **внутренних органов**

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Обнаружение элементов гриба при микроскопии патологического материала
- Выделение культуры гриба при посеве на питательную среду
- Желтое/бурое свечение под люминесцентной лампой (разноцветный лишай)
- Йодная проба (разноцветный лишай)
- Зеленое свечение под люминесцентной лампой Вуда (микроспория)
- Выделение культуры при посеве на питательную среду Сабуро (микроспория)

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов на с. 314

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 314

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Кератомикозы

Разноцветный лишай
- Противогрибковые ЛС местного и системного действия
- Кератолитические ЛС
- Антипаразитарные ЛС
- Дезинфекция одежды, белья больного

Дерматомикозы

Эпидермофития паховая
- Наружные противогрибковые ЛС
- Комбинированные мази (ГКС и противогрибковые ЛС)

Микоз стоп (кистей)
- Дезинфекция обуви (перчаток) раз в месяц

Микоз гладкой кожи стоп
- ЛС для наружного применения
- Антисептические ЛС
- Десенсибилизирующие и антигистаминные ЛС
- Комбинированные ЛС, содержащие противогрибковые ЛС, ГКС и антибиотики (при присоединении бактериальной флоры)
- Противогрибковые ЛС системного действия (в тяжелых случаях)

Онихомикозы
- **Поражение единичных ногтей**
  — Наружные противогрибковые ЛС и чистки с кератолическими ЛС
- **Тотальное поражение ногтей**
  — Противогрибковые ЛС системного действия

Микроспория
- Сбривание волос раз в 7—10 дней
- Противогрибковые ЛС системного действия
- ЛС для наружного применения

Инфильтративно-нагноительная форма
- Антисептики и противоспалительные ЛС
- Противогрибковые ЛС

Трихофития
- **Комплексное**: противогрибковое ЛС системного действия, наружные противогрибковые ЛС, сбривание волос раз в 7—10 дней
- **Хроническая форма**: отслойка рогового слоя эпидермиса
- **Инфильтративно-нагноительная форма**: антисептики и противоспалительные ЛС (примочки, мази); затем противогрибковые ЛС
- **Поражение пушковых волос** на гладкой коже: отслойка рогового слоя эпидермиса, ручная эпиляция пушковых волос, затем противогрибковые ЛС

Фавус
- **Комплексное**: противогрибковый препарат системного действия, наружные антимикотические средства, сбривание волос раз в 7—10 дней
- **Распространенное поражение** волосистой части головы: **отслойки** рогового слоя эпидермиса, затем местные и системные противогрибковые ЛС
- **Поражение пушковых волос** на гладкой коже: отслойка рогового слоя эпидермиса, ручная эпиляция пушковых волос, затем противогрибковые ЛС

- гистоплазмоз;
- келоидный микоз;
- кокцидиомикоз;
- криптококкоз;
- мицетома;
- споротрихоз;
- хромомикоз;
- цефалоспориоз;
- прочие глубокие микозы.

Псевдомикозы:
- **поверхностные:**
  — эритразма;
  — подкрыльцовый трихонокардиоз;
- **глубокие:**
  — актиномикоз;
  — нокардиоз.

В данной главе рассматриваются наиболее распространенные формы микозов.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 315

Разноцветный лишай

Указатель описаний ЛС

Антипаразитарные ЛС
Бензилбензоат 633

Кератолитические ЛС
Натрия гипосульфит

Противогрибковые ЛС
Бифоназол 638
Итраконазол 675
Орунит 724
Румикоз 743
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Оксиконазол
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756
Флуконазол 770
Медофлюкон 703
Циклопирокс
Батрафен 632

Разноцветный лишай (отрубевидный лишай) — поверхностное грибковое заболевание кожи.

Эпидемиология

Заболевание наиболее распространено в странах с жарким климатом и повышенной влажностью воздуха, но нередко встречается и в других климатических зонах. Болеют разноцветным лишаем преимущественно в молодом возрасте, реже дети. Контагиозность его незначительна.

Классификация

См. «Общая классификация микозов».

Этиология и патогенез

Возбудитель — *Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare)*, относится к дрожжевым грибам, в качестве сапрофита находится на коже человека и при благоприятных условиях вызывает клинические проявления.

В возникновении заболевания играют роль повышенная потливость, изменение химического состава пота, наличие себореи. Микоз чаще развивается у людей с сопутствующими заболеваниями: эндокринной патологией, хроническими болезнями легких и желудочно-кишечного тракта, вегетативно-сосудистыми нарушениями, иммунной недостаточностью и др.

Клинические признаки и симптомы

Высыпания чаще всего появляются на коже груди, шеи, спины, живота, волосистой части головы, реже предплечьях, бедрах, голенях и других местах. У детей заболевание нередко начинается с кожи волосистой части головы, но волосы не поражаются. Появляются мелкие пятна без воспалительных явлений, не резко очерченные, сначала розового, затем желтовато-розового, позже коричневого цвета, на поверхности их наблюдается незначительное шелушение, похожее на отруби, поэтому другое название заболевания — отрубевидный лишай. Пятна могут сливаться, образуя крупные очаги неправильных очертаний. Субъективных ощущений не вызывают. После загара, как прави-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 316

ло, остаются пятна белого цвета из-за усиления шелушения. Для заболевания характерно длительное течение с частыми обострениями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании **клинической картины** — характерных высыпанияй на коже, а при стертых формах — **данных осмотра под люминесцентной лампой** (желтое или бурое свечение), **обнаружения элементов гриба при микроскопическом исследовании**.

При постановке диагноза может быть использована **йодная проба**: при смазывании участков поражения настойкой йода пятна лишая интенсивнее поглощают йод.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать заболевание в острой стадии необходимо с розовым лишаем Жибера, сифилитическими розеолами, при длительном течении — с пигментацией, наблюдающейся после разрешения различных кожных заболеваний, при наличии депигментированных пятен — с сифилитической лейкодермой, а также с сухой стрептодермией (*pityriasis simplex*).

Общие принципы лечения

Лечение разноцветного лишая основано на применении противогрибковых ЛС местного и системного действия, а также кератолитических ЛС.

ЛС выбора

При ограниченных формах поражения терапия заключается в использовании следующих **наружных противогрибковых ЛС**, применяемых до разрешения клинических проявлений:

B *Бифоназол, крем или р-р, местно 1 р/сут* ***или***

Кетоконазол, крем или мазь, местно 1 р/сут ***или***

Кетоконазол, шампунь, местно 1 р/сут (нанести на 5 мин, затем смыть под душем), ежедневно в течение 5 дней ***или***

Клотримазол, крем или р-р, местно 2 р/сут ***или***

Оксиконазол, крем, местно 1 р/сут ***или***

Тербинафин, крем или спрей, местно 2 р/сут ***или***

Циклопирокс, крем или р-р, местно 2 р/сут.

При распространенных, атипичных формах разноцветного лишая и неэффективности местной терапии при ограниченном поражении назначают **противогрибковые ЛС системного действия**:

B *Итраконазол внутрь по 100 мг/сут после еды в течение 15 дней (при сохранении единичных высыпаний после 2-недельного перерыва рекомендуется проведение повторного курса лечения в той же дозе)* ***или***

Флуконазол внутрь 150 мг 1 р/нед в течение 4—8 нед.

Альтернативные ЛС

C *Натрия гипосульфит, водный р-р 60%, втирать в очаги поражения в течение 3 мин, затем эти же участки обработать 6% р-ром соляной кислоты, обработка проводится 1 р/сут в течение 5—6 дней (метод Демьяновича)*

или

C *Бензилбензоат, р-р 20% (для взрослых) или р-р 10% (для детей), втирать 1 р/сут ежедневно или с перерывом в зависимости от переносимости в течение 3—5 дней.*

Во время лечения необходимо проводить **дезинфекцию** одежды больного, головных уборов, нательного и постельного белья кипячением в 2% мыльно-содовом растворе и проглаживанием горячим утюгом во влажном виде. Следует также рекомендовать лечение членам семьи, если у них выявлено заболевание.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 317

Оценка эффективности лечения

Клиническое и микологическое излечение оценивается по разрешению высыпаний на коже и отрицательным результатам микроскопического исследования на грибы.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Итраконазол для приема внутрь у женщин в периоде беременности и лактации назначают только в случаях системного микоза, когда ожидаемый эффект терапии превышает риск побочных явлений для плода или вскармливаемого грудью ребенка. Будучи ингибитором ферментов системы цитохрома Р450, итраконазол может вызвать значительное повышение концентрации принимаемых одновременно с ним ЛС.

Флуконазол следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Препарат угнетает функцию ферментов системы цитохрома Р450 и тем самым задерживает метаболизм одновременно принятых с ним других ЛС, повышая их концентрацию в крови

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».

Прогноз

Благоприятный. При правильно проведенном лечении и проведении мер по дезинфекции наступает клиническое излечение.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 318

Эпидермофития паховая

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Йод

Комбинированные ЛС для наружного применения
Мазипредон/миконазол
Салициловая кислота/сера

Противогрибковые ЛС
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Оксиконазол
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756
Циклопирокс
Батрафен 632
Эконазол

Эпидермофития паховая — грибковое заболевание, при котором поражаются крупные складки (паховые, подмышечные) и прилегающие к ним области, реже гладкая кожа конечностей, межпальцевые складки и ногти стоп.

Эпидемиология

Заражение паховой эпидермофитией происходит при контакте с больным, но чаще через предметы, инфицированные грибом (одежда, обувь); в больницах — это недостаточно продезинфицированные подкладные судна, термометры, белье; в спортзалах — маты и другой инвентарь. Возможно инфицирование в душевых и банях.

Классификация

См. «Общая классификация микозов».

Этиология и патогенез

Возбудитель — *Epidermophyton floccosum (Epidermophyton inguinale).* Гриб распространен повсеместно. Болеют паховой эпидермофитией только люди.

Развитию заболевания благоприятствуют повышенная потливость, опрелость кожи, избыточная масса тела. Чаще болеют мужчины.

Клинические признаки и симптомы

На коже паховых, межъягодичной складок, под молочными железами, в подмышечных областях, реже на других участках кожи возникают очаги в виде пятен ярко-красного или красновато-коричневого цвета, с четкими границами, сплошным отечным валиком по периферии, которые могут сливаться, образуя крупные очаги неправильных очертаний. В межпальцевых складках стоп заболевание начинается с шелушения, реже пузырьков. Субъективно может беспокоить зуд, жжение, иногда болезненность. Редко у некоторых больных поражаются ногтевые пластины на I и V пальцах стоп, причем конфигурация ногтя длительно не изменяется. У дистального края в толще ногтя появляются пятна ярко-желтого цвета, за-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 319

тем пластина начинает утолщаться за счет подногтевого гиперкератоза и разрушаться.

Диагноз и рекомендуемые исследования

Диагноз паховой эпидермофитии ставится на основании характерной **клинической картины**, **обнаружения гриба** при микроскопическом исследовании патологического материала и выделения культуры *Epidermophyton floccosum* при посеве.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать необходимо с поверхностной формой кандидоза, эритразмой, руброфитией, псориазом, экземой.

Общие принципы лечения

Лечение **паховой эпидермофитии** основано на применении наружных противогрибковых ЛС:

Кетоконазол, крем, местно 2 р/сут в течение 3—5 нед ***или***
Клотримазол, крем, местно 2 р/сут в течение 3—5 нед ***или***
Оксиконазол, крем, местно 1 р/сут в течение 3—5 нед ***или***
Тербинафин, крем, местно 2 р/сут в течение 3—5 нед ***или***
Циклопирокс, крем, местно 2 р/сут в течение 3—5 нед ***или***
Эконазол, крем, местно 2 р/сут в течение 3—5 нед ***или***
Салициловая кислота 3%/сера 10%, мазь, местно вечером
±
Йод, 2% спиртовая настойка, местно 2 р/сут в течение 3—5 нед.

При наличии острых воспалительных явлений применяют комбинированные мази, содержащие ГКС и противогрибковые ЛС:

Изоконазол/дифлукортолон местно 2 р/сут в течение 7—10 дней ***или***
Мазипредон/миконазол местно 2 р/сут в течение 7—10 дней.

Затем переходят на ЛС, содержащие только противогрибковые препараты *(см. выше).*

Оценка эффективности лечения

Клиническое и микологическое излечение оценивается по разрешению очагов на коже и отрицательным результатам микроскопического исследования на грибы.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Нет данных.

Ошибки и необоснованные назначения

При неправильно поставленном диагнозе нередко назначаются мази, содержащие только ГКС, что приводит к распространению процесса.

Прогноз

При правильном лечении прогноз благоприятный.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 320

Микоз стоп (кистей)

Указатель описаний ЛС

Антигистаминные ЛС
Мебгидролин
Хлоропирамин

Антисептики
Борная кислота
Борная кислота/нафталанская нефть
Бриллиантовый зеленый
Йод
Калия перманганат
Карболовая кислота/борная кислота/резорцин
Продукт сухой перегонки мясокостной муки (препарат АСД-3)

Десенсибилизирующие ЛС
Кальция глюконат
Кальция пантотенат
Натрия тиосульфат 723

Кератолитические ЛС
Салициловая кислота/молочная кислота (или бензойная кислота)/коллодий эластический/резорцин

Комбинированные ЛС (противогрибковые ЛС/ГКС/антибиотики)
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин
Акридерм ГК 725
Тридерм 766
Натамицин/неомицин/гидрокортизон
Пимафукорт 729

Комбинированные ЛС для наружного применения
Салициловая кислота/сера

Противогрибковые ЛС
Аморолфин 627
Бифоназол 638
Гризеофульвин 649
Изоконазол 662
Итраконазол 675
Орунит 724
Румикоз 743
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Миконазол
Нафтифин 722
Экзодерил 792
Оксиконазол
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756
Флуконазол 770
Медофлюкон 703
Циклопирокс
Батрафен 632
Эконазол

Микоз стоп (кистей) — грибковое заболевание межпальцевых складок, кожи стоп или кистей с частым поражением ногтевых пластин.

Эпидемиология

Заражение микозом стоп (кистей) может произойти в семье при непосредственном контакте с больным, а также через обувь, одежду, предметы обихода (коврики в ванной, мочалки, маникюрные принадлежности и др.), при посещении спортзала, бани, сауны, бассейна.

Классификация

См. «Общая классификация микозов».

Этиология и патогенез

Термин «микоз стоп (кистей)» объединяет в основном два этиологически различных заболевания со своеобразием клиники, патогенеза и подхода к их терапии. Это микоз, обусловленный *Trichophyton rubrum* (руброфития, рубромикоз), и микоз, вызываемый *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale (T. interdigitale)*. Заболевание может быть обусловлено *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевыми и плесневыми грибами.

Попадая на кожу, грибы не всегда вызывают клинические проявления. Иногда наблюдаются незначительные изменения или миконосительство. В патогенезе заболевания имеют значение местные и общие факторы. Проникновению грибов в кожу способствуют ссадины, трещины в межпальцевых складках, обусловленные потертостью, потливостью или сухостью кожи, плохим высушиванием после водных процедур, узостью межпальцевых складок, плоскостопием, расстройством кровообращения при сосудистых заболеваниях конечностей и др.

Микоз стоп приобретает распространенный и генерализованный характер при наличии сопутствующих заболеваний — эндокринных (чаще сахарного диабета), иммунных нарушений, генодерматозов, заболеваний крови, а также при использовании антибактериальных препаратов, ГКС, цитостатиков.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 321

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления при микозах стоп (кистей) отличаются в зависимости от вида возбудителя. *T. rubrum* поражает кожу, ногти стоп и кистей, а также любой участок кожного покрова, иногда наблюдается вовлечение в процесс пушковых и длинных волос, *T. interdigitale* поражает кожу и ногтевые пластины только стоп.

При микозе стоп (кистей), обусловленном *T. rubrum*, заболевание начинается с межпальцевых складок, затем в процесс вовлекаются кожа подошв, боковых и тыльных поверхностей стоп, ладоней и ногтевые пластины. Кожа становится сухой, утолщенной, с выраженным рисунком кожных борозд и муковидным, кольцевидным или пластинчатым шелушением. Для руброфитии характерно множественное поражение ногтей стоп и кистей по нормотрофическому, гипертрофическому, атрофическому типу и по типу онихолизиса. Иногда наблюдается лейконихия: появление пятен и полос белого цвета.

Поражение кожи стоп при руброфитии может быть в виде следующих клинических форм: сквамозной, интертригинозной, дисгидротической, сквамозно-гиперкератотической с единичным или множественным поражением ногтей. Заболевание у части больных сопровождается зудом. Сквамозная форма характеризуется наличием шелушения на коже межпальцевых складок, подошв, ладоней. При интертригинозной форме наблюдается незначительное покраснение и шелушение на боковых соприкасающихся поверхностях пальцев или мацерация, наличие эрозий, поверхностных или глубоких трещин во всех складках. Эта форма может переходить в дисгидротическую, при которой образуются пузырьки или пузыри в области сводов, по наружному и внутреннему краю стоп и в межпальцевых складках. Поверхностные пузырьки вскрываются с образованием эрозий, которые могут сливаться, образуя очаги с четкими границами. При присоединении бактериальной инфекции возникают пустулы, лимфадениты и лимфангоиты, возможно развитие вторичных аллергических высыпаний на боковых и ладонных поверхностях пальцев кистей, ладонях, предплечьях, голенях, реже на других участках. В некоторых случаях заболевание приобретает хроническое течение с обострением в весенне-летнее время. При сквамозно-гиперкератотической форме кожа подошв (ладоней) становится красновато-синюшного цвета, в кожных бороздках отмечается отрубевидное шелушение, которое переходит на подошвенную и ладонную поверхности пальцев. На ладонях и подошвах может быть кольцевидное или пластинчатое шелушение. У некоторых больных оно бывает незначительным за счет частого мытья рук.

Сквамозно-гиперкератотическая форма возникает у некоторых больных, когда на фоне шелушения имеются участки утолщения кожи типа омозолелости. Кожа подошв (ладоней) имеет красновато-синюшный фон, в кожных бороздках наблюдается усиленное ороговение и отрубевидное шелушение, которое переходит на подошвенную и ладонную поверхности пальцев. На ладонях и подошвах может быть значительное кольцевидное и пластинчатое шелушение.

На коже очаги микоза, обусловленного *T. rubrum*, чаще располагаются в области крупных складок: пахово-бедренных, подкрыльцовых, межъягодичной, под молочными железами. При генерализации процесса высыпания могут возникать на любом участке кожного покрова. В редких случаях поражается кожа волосистой части головы и лица. Иногда заболевание протекает по типу нагноительной трихофитии.

На гладкой коже очаги поражения неправильной формы, с прерывистым валиком, состоящим из небольших слившихся узелков розового цвета, чешуек и корочек, с синюшным оттенком и шелушением, в центре кожа синюшно-розовая. Могут быть узелково-узловатые очаги поражения. На голенях эти элементы располага-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 322

ются преимущественно на разгибательной поверхности, бывают приурочены к волосяным фолликулам, группируются в незамкнутые кольца и гирлянды. Почти у всех больных поражаются пушковые волосы.

Проявления руброфитии на гладкой коже могут быть разнообразными и напоминать экзему, псориаз, красную волчанку и другие кожные заболевания.

У детей поражение гладкой кожи на стопах характеризуется мелкопластинчатым шелушением на внутренней поверхности концевых фаланг пальцев, чаще в 3-й и 4-й межпальцевых складках или под пальцами, гиперемией и мацерацией. На подошвах кожа может быть не изменена или усилен кожный рисунок, иногда наблюдается кольцевидное шелушение. Заболевание сопровождается зудом. У детей чаще, чем у взрослых, возникают экссудативные формы поражения не только на стопах, но и на кистях.

При микозе стоп, обусловленном *T. interdigitale*, наблюдается поражение 3-й и 4-й межпальцевых складок, верхней трети подошвы, боковых поверхностей стопы и пальцев, свода стопы. Клинические формы поражения те же, что и при руброфитии, но заболевание чаще протекает с более выраженными воспалительными явлениями, развитием аллергических высыпаний на коже верхних и нижних конечностей, туловища, лица.

Для микоза стоп характерно поражение ногтей, причем оно бывает множественным при руброфитии и единичным (I и V пальцы стоп), если микоз вызван *T. interdigitale*. Поражение ногтей может быть дистальным, когда изменение ногтя начинается от свободного края, дистально-латеральным и проксимальным. Встречается несколько форм поражения ногтей: чаще гипертрофическая — утолщение ногтя на всем протяжении за счет подногтевого гиперкератоза, ногти становятся тусклыми, грязно-серого цвета, разрыхленными у свободного края; нормотрофическая, при которой сохраняется нормальная конфигурация, ногти тусклые, с желтоватым оттенком у свободного края, с утолщением в углах пластины за счет скопления роговых масс; атрофическая — ногти значительно разрушены, как бы изъедены у свободного края, ложе частично обнажено, покрыто наслоением рыхлых и сухих крошащихся масс; поражение по типу онихолизиса — ногтевая пластина отделяется от ложа, иногда грязно-серого цвета, у основания сохраняется нормальная окраска ногтя. У одного больного может встречаться комбинированное поражение ногтей. При онихомикозе, вызванном *T. interdigitale*, поражение ногтей более поверхностное, чем при руброфитии. Клинические проявления у детей отличаются от поражения у взрослых: конфигурация ногтя может быть не изменена, но поверхность шероховатая или слоится, редко наблюдается подногтевой гиперкератоз, окраска ногтей может быть не изменена или имеются полоски, иногда сливающиеся в пятна, желтого или буро-желтого цвета.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика **основывается на клинических проявлениях и обнаружении гриба при микроскопическом исследовании** патологического материала. Вид возбудителя может быть идентифицирован при культуральном исследовании.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать микоз стоп (кистей) необходимо с дисгидротической экземой, псориазом, пустулезным бактеридом Эндрюса, кератодермией, при локализации очагов на голенях — с узловатым васкулитом, папулонекротическим туберкулезом, ограниченным нейродермитом; на коже туловища — с псориазом, поверхностной и хронической трихофитией, инфильтративной и инфильтративно-нагноительной формами зооантропонозной трихофитии, паховой эпидермофитией; на лице — с красной волчанкой.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 323

Общие принципы лечения

Фармакотерапия микоза гладкой кожи стоп

Лечение микоза гладкой кожи стоп и других локализаций проводится ЛС для наружного применения (в зависимости от выраженности воспалительных явлений, шелушения и кератоза используют различные ЛС).

При сквамозных проявлениях микоза назначают наружно до разрешения клинических проявлений:

Кетоконазол, крем или мазь, местно 1—2 р/сут ***или***
Клотримазол, мазь, крем или р-р, местно 2 р/сут ***или***
Нафтифин, крем или р-р, местно 2 р/сут ***или***
Тербинафин, крем, местно 2 р/сут ***или***
Эконазол, крем, местно 2 р/сут ***или***
Салициловая кислота 3%/сера 10%, мазь, местно вечером

±

Йод, 2% спиртовая настойка, местно 2 р/сут.

При значительном гиперкератозе: в очагах микоза на стопах предварительно производят отслойку рогового слоя эпидермиса с использованием следующего состава: кислоты салициловой — 10,0 г; кислоты молочной (или бензойной) — 10,0 г; резорцина — 2,5 г; коллодия эластического — 50,0 г.

При острых воспалительных явлениях (мокнутие, наличие пузырей) и выраженном зуде применяются десенсибилизирующие и антигистаминные ЛС в сочетании с ЛС, обладающими антисептическим действием (в виде примочек):

Кальция глюконат, 10% р-р, в/в или в/м 5—10 мл 1 р/сут в течение 10—15 дней ***или***
Кальция пантотенат внутрь по 0,5 г 3 р/сут в течение 10—15 дней ***или***
Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 5 мл 1 р/сут в течение 10 дней

+

Хлоропирамин внутрь по 0,025 г 2—3 р/сут в течение 10—15 дней ***или***
Мебгидролин внутрь по 0,1 г 2—3 р/сут в течение 10—15 дней

+

Борная кислота, 2% р-р, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Бриллиантовый зеленый, 1% р-р, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Калия перманганат, р-р 1:6000, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Карболовая кислота/борная кислота/резорцин, р-р, местно 1—2 р/сут в течение 2—3 дней ***или***
Резорцин, 0,5% р-р, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 дней.

Затем переходят на пасты и мази:

Борная кислота/нафталанская нефть, 2—5% паста, местно 2 р/сут в течение 5—7 дней ***или***
Изоконазол/дифлукортолон местно 2 р/сут в течение 7—10 дней ***или***
Миконазол/мазипредон местно 2 р/сут в течение 7—10 дней ***или***
Продукт сухой перегонки мясокостной муки (АСД), 5% паста, местно 2 р/сут в течение 5—7 дней.

При присоединении бактериальной флоры назначают:

Бетаметазон/клотримазол/гентамицин, мазь или крем, 2 р/сут в течение 3—5 дней ***или***
Калия перманганат, р-р 1:6000, местно (ванночки) 2—3 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Натамицин/неомицин/гидрокортизон, мазь или крем, местно 2 р/сут в течение 3—5 дней.

При неэффективности наружной терапии, распространенных и часто рецидивирующих формах назначают противогрибковые ЛС системного действия:

C *Итраконазол внутрь после еды 200 мг/сут ежедневно в течение 7 дней, затем 100 мг/сут в течение 1—2 нед* ***или***
Тербинафин внутрь после еды 250 мг/сут в течение 3—4 нед ***или***
Флуконазол внутрь после еды 150 мг 1 р/нед не менее 3—4 нед.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 324

Фармакотерапия онихомикозов

При рекомендации больному онихомикозом метода лечения необходимо учитывать тип, форму и площадь поражения, распространенность процесса.

При поражении единичных ногтей с дистального или боковых краев на $^1/_3$—$^1/_2$ пластины можно излечить только с помощью наружных противогрибковых ЛС и чисток.

Чистки проводят с помощью кератолических ЛС:

Бифоназол, мазь, местно 1 р/сут в течение 7—20 дней (до полного удаления инфицированных участков ногтей) ***или***

Мочевина, 20% пластырь, местно, накладывать 2 сут.

Их выполняют до полного отрастания здоровых ногтей с интервалом в 2—4 недели. После удаления инфицированных участков ногтей на очищенное ногтевое ложе применяют одно из противогрибковых ЛС:

Кетоконазол, крем, местно 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей ***или***

Клотримазол, крем или р-р, местно 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей ***или***

Нафтифин, крем или р-р, местно 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей ***или***

Оксиконазол, крем, местно 1 р/сут до отрастания здоровых ногтей ***или***

Тербинафин, крем, местно 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей ***или***

Циклопирокс, крем или р-р, местно 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей

или

B *Аморолфин, 5% лак, местно 1—2 р/нед в течение 6—8 мес (при поражении ногтей на кистях) и 9—12 мес (при поражении ногтей на стопах)* ***или***

Циклопирокс, 8% лак, местно через день в течение 1-го мес, 2 р/нед в течение 2-го мес, 1 р/нед в течение 3-го мес и далее до отрастания здоровых ногтей (но не менее 6 мес)

или

B *Бифоназол, мазь, местно 1 р/сут до полного удаления инфицированных участков ногтей.*

Затем:

Бифоназол, 1% крем, местно 1 р/сут до полного отрастания здоровых ногтей (4—8 мес).

При тотальном поражении ногтей первые три препарата имеют наилучшее соотношение эффективности и безопасности:

A *Итраконазол внутрь после еды по 200 мг 2 р/сут в течение 7 дней (повторный курс через 3 нед)* ***или***

A *Тербинафин внутрь после еды 250 мг 1 р/сут (взрослым и детям с массой тела >40 кг), или 62,5 мг/сут (детям с массой тела <20 кг), или 125 мг/сут (детям с массой тела от 20 до 40 кг) в течение 2 мес при онихомикозе кистей и 3—4 мес при онихомикозе стоп* ***или***

A *Флуконазол внутрь после еды 150 мг 1 р/нед в фиксированный день до полного отрастания здоровых ногтей (данный препарат эффективен при онихомикозе кистей, онихомикозе стоп (кистей) у детей, онихомикозе стоп без поражения матрикса, единичном поражении ногтей у больных в возрасте до 40 лет)*

B *Гризеофульвин внутрь с чайной ложкой растительного масла 12,5 мг/кг/сут (но не более 1 г/сут) (взрослым) или 16 мг/кг/сут (детям) в 3 приема ежедневно в течение 1-го мес, через день в течение 2-го мес, далее 2 р/нед до отрастания здоровых ногтей (не менее 2 мес при онихомикозе кистей и 3—4 мес при онихомикозе стоп)* ***или***

B *Кетоконазол внутрь после еды ежедневно 200 мг/сут (в первый день 400 мг/сут) до отрастания здоровых ногтей.*

При всех методах терапии микоза стоп (кистей) и онихомикоза обязательно проводится **дезинфекция обуви** (перчаток) 1 раз в месяц до отрастания здоровых ногтей с использованием в качестве дез-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 325

инфектантов 1% раствора хлоргексидина биглюконата или 25% раствора формалина.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Гризеофульвин противопоказан при беременности и лактации, при лейкопении и заболеваниях крови, нарушении порфиринового обмена, болезнях печени и почек, СКВ и волчаночно-подобном синдроме. Отрицательно влияет на репродуктивную функцию как у мужчин, так и у женщин: в период его приема необходимо предохраняться от беременности. Препарат не следует назначать амбулаторно водителям транспорта, летчикам и лицам, занятым на высотных работах. Лечение гризеофульвином, являющимся индуктором ферментов системы цитохрома Р450, ускоряет метаболизм принимаемых одновременно с ним лекарств, в том числе контрацептивов (риск нежелательной беременности и снижение концентрации других препаратов).

У пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллину в анамнезе может развиться перекрестная чувствительность к гризеофульвину.

Итраконазол для приема внутрь: применение при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает риск для плода. Препарат следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Будучи ингибитором ферментов системы цитохрома Р450, итраконазол может вызвать значительное повышение концентрации принимаемых одновременно с ним ЛС.

Кетоконазол для приема внутрь: применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. С осторожностью следует назначать женщинам старше 50 лет, больным с выраженными нарушениями функции печени. При приеме препарата внутрь в течение 2 недель и более необходимо регулярно контролировать функцию печени. У мужчин во время лечения отмечалось снижение уровня тестостерона в плазме и развитие гинекомастии. Препарат угнетает функцию ферментов системы цитохрома Р450 и тем самым задерживает метаболизм одновременно принятых с ним других ЛС, повышая их концентрацию в крови.

Тербинафин для приема внутрь: при беременности применение возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени.

Флуконазол для приема внутрь: применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Препарат угнетает функцию ферментов системы цитохрома Р450 и тем самым задерживает метаболизм одновременно принятых с ним других ЛС, повышая их концентрацию в крови.

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».

Прогноз

При своевременном и адекватном лечении прогноз благоприятный.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 326

Батрафен лак — удобная лекарственная форма

Грибковое поражение ногтевых пластин — онихомикоз — чрезвычайно распространенное заболевание. Его частота в разных странах — от 3—8 до 15—20% и с возрастом нарастает.

Основной способ лечения онихомикозов — этиотропное воздействие на возбудителя.

Главные возбудители онихомикозов (до 90%) — дерматофиты, основные — *Trichophyton rubrum* и *Trichophhyton mentagrophytes var. interdigitale*. До 10% составляют дрожжевые грибы рода *Candida*, чаще — *Candida albicans*, реже плесневые, из них чаще типа *Scopulariopsis brevicaulis*.

Циклопирокс, содержащийся в препарате **Батрафен лак**, высоко активен при всех указанных выше возбудителях. Хорошо известно, что местное применение противогрибковых препаратов отличается большей безопасностью.

Однако мази, кремы, гели, растворы, аэрозоли и присыпки плохо фиксируются и легко смываются или стираются с ногтевой поверхности. Дополнительные повязки или пластыри мало увеличивают проникновение, поскольку прочная кератиновая поверхность ногтя представляет собой относительно непроницаемый барьер для лекарств.

В последние годы специально разработаны новые лекарственные формы препаратов в виде лака для ногтей — циклопирокс 8% лак для ногтей (Батрафен). Ряд свойств приближает эту лекарственную форму к оптимальной для местного лечения онихомикоза:

- высокая концентрация действующего вещества и его оптимальное высвобождение;
- хорошее проникновение через ткани ногтя и способность накапливаться в нем;
- устойчивая фиксация лечебного средства на ногтевой пластине;
- высокая противогрибковая эффективность;
- простота и удобство применения.

Положительная оценка больными этой формы выпуска способствует выполнению рекомендаций и повышает приверженность к лечению. Для женщин важно, что препарат можно наносить под косметический лак для ногтей, что не приводит к снижению эффекта.

Преимуществом лака является то, что его можно наносить сразу на ногтевую пластинку, не удаляя ее. При нанесении на ноготь лак высыхает за 30—45 секунд. После испарения растворителя концентрация циклопирокса в образовавшемся слое увеличивается до 5 раз, что повышает градиент концентрации и прохождение лекарства из лака сквозь ногтевую пластинку. Диффундируя из нее до ногтевого ложа, препарат достигает возбудителей уже через 48 часов после первой аппликации.

Появление Батрафен лака существенно повышает роль местной формы терапии как самостоятельной — при отсутствии выраженного поражения, а также в случаях более выраженного поражения, когда применение системной терапии противопоказано.

Местное лечение наиболее эффективно при поверхностной форме онихомикоза, когда поражаются только верхние слои ногтевой пластинки, без вовлечения матрикса, а также при поражении небольшого количества ногтей. Применение терапии Батрафен лаком показано и больным с более тяжелыми формами заболевания как дополнение к системной терапии. Подобное сочетание способствует созданию оптимальных концентраций лекарственных веществ во всех тканях ногтя благодаря одновре-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 327

менному поступлению противогрибковых препаратов во все его части: через системный кровоток в матрикс и ногтевое ложе, а при местном применении — непосредственно через ногтевую пластинку. Комбинированная терапия позволяет повысить эффективность и безопасность лечения.

Накоплен многолетний опыт применения, в том числе в контролируемых клинических исследованиях, подтверждающий эффективность и безопасность препарата Батрафен лак, в том числе и у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет и др.). Даже у больных старше 70 лет клиническая эффективность Батрафена в виде лака для ногтей превышала 90% в тех случаях, когда площадь поражения составляла менее 30% ногтевой пластинки. Микологическое излечение было достигнуто у 80% пациентов.

Батрафен лак 8% — первый топический противогрибковый препарат, разрешенный FDA для лечения онихомикозов в США.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 328

Румикоз® — новый эффективный противогрибковый препарат

За последние десятилетия отмечается рост распространенности микозов, что связано как с увеличением заболеваемости, так и с их более частым выявлением, что косвенно стимулируется появлением более эффективных и безопасных препаратов.

ОАО «Отечественные лекарства» (Щелковский витаминный завод) выпустило на российский рынок новый противогрибковый препарат **Румикоз®** (итраконазол). Среди противогрибковых препаратов, применяемых для приема внутрь, Румикоз® (итраконазол) обладает наиболее широким спектром действия в отношении как дерматофитов, так и дрожжевых, дрожжеподобных и плесневых грибов. Препарат проявляет высокую активность в отношении наиболее распространенных возбудителей кандидоза. Он превосходит флуконазол по эффективности в отношении таких возбудителей микозов, как *Aspergillus* spp., *H. capsulatum, S. schenkii* и *B. dermatitidis*. От кетоконазола итраконазол отличается более широким спектром действия и значительно меньшей токсичностью. К достоинствам итраконазола относится редкое развитие устойчивости микроорганизмов.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что Румикоз® является эффективным средством для профилактики и лечения разнообразных грибковых инфекций у разных категорий больных.

В НИИ медицинской микологии (СПб) было проведено сравнительное исследование *in vitro* препаратов Румикоз® (ОАО «Отечественные лекарства») и Орунгал. Методом серийных разведений (согласно ГФ XI) определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) итраконазола. В специально проведенном исследовании с использованием субстанции «Итраконазол» серии 1103004 в качестве контроля была выявлена следующая устойчивая закономерность — в серии опытов Румикоз® был активнее субстанции в отношение четырех испытуемых культур микромицетов. Подобная закономерность сохранялась и для красного трихофитона — основного возбудителя онихомикоза. Исследования показали, что Румикоз® превосходит по активности не только субстанцию «Итраконазол», но и оригинальный препарат Орунгал.

Высокая активность препарата Румикоз®, значительно превосходящая активность субстанции «Итраконазол», может объясняться синергизмом входящих в его состав действующего и адъювантных веществ. Этот интереснейший феномен заслуживает дальнейшего пристального внимания и изучения.

Профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Тверской государственной медицинской академии Дубенский В.В. выделяет наиболее важные свойства Румикоза® — его высокую липофильность и кератофильность. После приема внутрь он очень быстро накапливается в дистальных отделах ногтевой пластинки, и его эффективная концентрация сохраняется в кератинизированных тканях в течение длительного промежутка времени. Прием препарата в течение одной недели создает фунгицидную концентрацию в пораженных тканях против многих видов грибов, и последующее применение Румикоза® в режиме пульс-терапии позволяет длительно поддерживать высокую концентрацию лекарственного препарата в ногтевой пластинке и матриксе.

Было пролечено 58 пациентов (30 женщин и 28 мужчин) с онихомикозом. Большинство участвующих в исследовании были инфицированы грибами рода *Tr. rubrum, Tr. tnenthagraphyles, Candida*,

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 329

18% — поражены недерматофитными плесенями, в основном пожилые больные. При онихомикозах кистей назначалось, как правило, 1—3 курса прапарата, при онихомикозах стоп — 3—4 курса. Курсы проводились в течение одной недели (200 мг 2 раза в сутки). Первая неделя месяца включает прием препарата, следующие 3 недели Румикоз® не принимали, в дальнейшем терапия возобновлялась. Пациенты получали также дополнительную терапию: ангиопротекторы с периферической направленностью, содержащие диосмин; иммуномодуляторы — природные препараты интерферона при изменениях иммунограммы; физиотерапия (инфракрасный лазер или электромагнитное воздействие в соленоидах на нижние конечности); при развитом гиперкератозе приходилось прибегать к хирургическому удалению пластинок с последующим проведением противогрибковой терапии.

Используя Румикоз® в режиме пульс-терапии, были получены очень хорошие результаты — клиническая излеченность составила 89,6%, а этиологическая — 94,8%.

Румикоз® переносился пациентами хорошо. У 12% больных во время первого курса лечения отмечались незначительные диспепсические явления, во время второго курса только у 6% пациентов были отмечены подобные явления, а во время третьего курса — только у одной пациентки. Эти побочные эффекты не послужили основанием для отмены препарата и для назначения других ЛС.

Все изложенное указывает на эффективность комплексного лечения онихомикоза, а Румикоз® является препаратом выбора в лечении онихомикозов кистей и стоп.

Специалистами Нижегородского кожно-венерологического института Шебашовой Н.В., Мишиной Ю.В., Дерпалюк Е.Н., Ивлиевой Т.И. проведено исследование эффективности и переносимости препарата Румикоз® у пациентов с онихомикозами кистей и стоп. Эффективность терапии оценивалась на основании выраженности суммарного клинико-бактериологического эффекта.

Под наблюдением находились 22 больных онихомикозами с множественным поражением ногтевых пластинок в возрасте от 22 до 67 лет. Продолжительность заболевания у пациентов колебалась от 2 до 18 лет. Все пациенты обратились за помощью первично.

10 больных имели поражение ногтевых пластинок только на кистях, 12 — на стопах и кистях. У 7 больных наблюдалась проксимальная подногтевая форма онихомикоза (из них у 5 — с явлениями кандидозных паронихий); у 10 — дистально-латеральная форма, у 5 пациентов — тотально-дистрофическая форма онихомикоза. У 15 пациентов обнаружен рост грибов, из них у 9 пациентов выявлен рост *C. albicans*, у 5 — *T. rubrum* в сочетании с *C. albicans* или плесневыми грибами, у 1 — только рост плесневых грибов. Все пациенты до начала лечения Румикозом® продолжительно и безуспешно использовали наружные кератолитические и противогрибковые местные средства.

Лечение проводилось по методу пульс-терапии. Румикоз® назначался по 400 мг (по 200 мг 2 раза в день после плотной еды) в день в течение одной недели с 3-недельным интервалом. 7 пациентов с онихомикозами на кистях получили 2 цикла пульс-терапии, 10 (3 с онихомикозами кистей и 7 — стоп) — 3 цикла и 5 (с тотально-дистрофической формой онихомикоза) — 4 цикла пульс-терапии.

Всем пациентам параллельно проводился онихолизис с 50% иодидом калия с последующим нанесением на ногтевую пластинку 50% пирогаллола. Проводилась многократная обработка обуви 10% раствором формалина или 40% раствором уксусной кислоты и другие профилактические мероприятия.

Клинико-микологическое излечение достигнуто у всех пациентов. Все больные отмечали хорошую переносимость препарата, только у одного наблюдались высыпания на коже, которые прошли са-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 330

мостоятельно и не потребовали отмены препарата.

В Городском кожно-венерологическом диспансере г. Тольятти под руководством Певзнера Ю.С. было пролечено 20 больных с дерматомикозами, из них женщин — 33,3%, мужчин — 66,6% (в возрасте от 17 до 56 лет). 20% больных имели дерматомикоз стоп, 40% — дерматомикоз кистей, 20% — дерматомикоз паховой области, 20% — отрубевидный лишай.

Клиническое выздоровление наступило у 100% пациентов. Двум больным (10%) с поражением высококератинизированных областей потребовалось дополнительное назначение курса Румикоза® (15 дней по 100 мг 1 раз в день с дополнительным назначением отшелушивающих средств).

Румикоз® хорошо переносился всеми пациентами, однако у одного больного в начале курса лечения отмечалась тяжесть в эпигастрии после приема препарата, но это носило временный и невыраженный характер и не потребовало отмены препарата.

Суворов А.П., Шабогина А.А. (Саратовский государственный медицинский университет, Клиника кожных и венерических болезней) исследовали 16 пациентов с диагнозом онихомикоз, из них 11 мужчин и 5 женщин в возрасте от 32 до 58 лет. Всем пациентам провели 3 курса пульс-терапии. Румикоз® назначался по 2 капсулы 2 раза в сутки после еды, 7-дневными курсами с 3-недельными перерывами. На фоне терапии отмечалась отчетливая положительная клиническая динамика. У всех больных на 5—7-й день лечения прекратился зуд, разрешились проявления микотической инфекции на коже: исчезли эритема и шелушение, эпителизировались эрозии. К концу второго курса пульс-терапии отмечена тенденция к нормализации текстуры и окраски ногтевых пластинок, особенно на кистях. Румикоз® хорошо переносился всеми больными, не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов. Уровень печеночных ферментов у всех больных оставался в пределах нормы. После окончания всего курса лечения при контрольном микроскопическом исследовании в 100% случаев грибы не были обнаружены.

Таким образом, все приведенные результаты свидетельствуют об эффективности препарата Румикоз® в терапии онихомикозов, обусловленных *T. Rubrum, C. Albicans* и плесневыми грибами. Румикоз® высокоэффективен при лечении микозов гладкой кожи, кроме того, является средством эмпирической терапии при невозможности верификации возбудителя, что является весьма важным моментом в условиях отсутствия точной лабораторной диагностики вида мицелия, вызывающего поражение кожи.

Хорошая переносимость препарата, сравнительно низкая стоимость и высокая эффективность, удобство в применении позволяют рекомендовать препарат Румикоз® к широкому применению в микологической практике.

Литература

1. *Дубенский В.В., Редько Р.В. Современный взгляд на проблему онихомиозов. Клиническая дерматология и венерология, 2004; 3: 111.*
2. *Елинов Н.П. Влияние некоторых азоловых препаратов на микромицеты-патогены и условные патогены. Симпозиум: микозы. Рациональная фармакотерапия. Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микологии (VII Кашкинские чтения). Consilium medicum. Экстравыпуск, 2004.*
3. *Певзнер Ю.С. Исследование клинической эффективности и переносимости препарата Румикоз® в терапии дерматомикозов. Проблемы медицинской микологии, 2004; 6 (2): 104.*
4. *Суворов А.П., Шабогина А.А. Исследование эффективности и переносимости итраконазола (препарат Румикоз®) в терапии онихомикозов. Проблемы медицинской микологии, 2004; 6 (2): 104.*

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 331

коз®) в терапии онихомикозов. Проблемы медицинской микологии, 2004; 6 (2): 121.

5. *Шебашова Н.В., Мишина Ю.В., Дерпалюк Е.Н., Ивлиева Т.И. Новые лекарственные препараты в лечении микозов стоп. Симпозиум: микозы. Рациональная фармакотерапия. Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микологии (VII Кашкинские чтения). Consilium medicum. Экстравыпуск, 2004.*

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 332

Ламизил — препарат выбора при онихомикозах

В последние годы растет число грибковых инфекций. Среди зарегистрированный случаев дерматофитий доля онихомикозов составила около 77%. Онихомикозы стоп встречаются в 3—7 раз чаще, чем онихомикозы кистей. Более 90% онихомикозов вызывается дерматофитами.

При поражении более половины 2—3 ногтей, вовлечении матрикса, гиперкератозе, онихолизисе, койлонихии, сочетании с распространенным поражением кожи и волос обязательно применяют системные антимикотики, во много раз повышающие долю излеченных больных по сравнению с местными средствами. Поэтому местная терапия при лечении онихомикозов неэффективна.

Главные факторы, позволяющие считать препарат средством первичного выбора при том или ином состоянии, — соотношение эффективность/безопасность и тщательность изучения длительного мирового опыта применения.

Эффективность и безопасность **Ламизила** (тербинафина) подтверждена широким мировым опытом исследований в течение 20 лет, в том числе в крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, и огромным опытом использования в обычной клинической практике у нескольких десятков миллионов больных. В течение 10 лет Ламизил изучался в России [1].

Следует особо отметить, что эти исследования проводились именно с препаратом Ламизил и не могут автоматически распространяться на генерические препараты тербинафина [3]!

Из таблицы, приведенной ниже, видно, что минимальная фунгицидная концентрация (МФК) Ламизила для дерматофитов существенно ниже других препаратов.

ЛС	Ламизил	Итраконазол	Кетоконазол
МФК*	0,004 (5)	0,595 (5)	1,0 (5)
% ЭФ**	93—96% (1)	76% (1)	42% (1)

* Для дерматофитов (мкг/мл).
** ЭФ — эффективность.

Результаты двойного слепого, рандомизированного исследования 496 больных (L.I.ON) и других исследований свидетельствуют о том, что при онихомикозах непрерывная терапия Ламизилом® более эффективна, чем непрерывная и пульс-терапия итраконазолом [4, 5, 6, 7].

Ламизил — наиболее щадящий антимикотик из применяемых при онихомикозе. Это делает его препаратом выбора как у взрослых, так и у детей и пожилых пациентов.

Ламизил в значительно меньшей степени, чем итраконазол, взаимодействует с другими препаратами, особенно влияющими на Р450. Вследствие этого он безопаснее у отягощенных больных, принимающих другие ЛС.

В случае недостаточной эффективности терапии, что актуально прежде всего для иммунокомпрометированных больных, можно назначать Ламизил совместно с другими противогрибковыми средствами.

Приведенные ниже свойства Ламизила удовлетворяют требованиям к наилучшему препарату для системного лечения онихомикозов [1]:

1) широкий спектр, преимущественно фунгицидная противогрибковая активность, самая высокая в отношении дерматофитов;

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 333

2) быстрое всасывание в ЖКТ вне зависимости от условий приема и функционального состояния ЖКТ;

3) хорошая растворимость и высокая биодоступность;

4) быстрое поступление тербинафина в ткани, богатые кератином и/или липидами;

5) длительная стабильная концентрация препарата в ногтях;

6) избирательность действия Ламизила на скваленовую эпоксидазу грибов, что исключает его негативное влияние на органы и системы человека;

7) высокая безопасность препарата;

8) удобный режим дозирования (1 раз в сутки) обеспечивает высокую степень приверженности пациентов лечению;

9) высокий показатель излечения при относительно коротком курсе терапии.

Таким образом, «системный антимикотик Ламизил отвечает всем требованиям, которые предъявляют к современной терапии онихомикозов: он этиотропен, способен полностью элиминировать возбудитель, обладает высокой эффективностью, хорошо переносится, может применяться у различных групп больных» [2].

Все сказанное обусловливает широкое применение Ламизила как средства выбора при онихомикозах, вызванных дерматофитами.

Литература

1. *Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Рукавишникова В.М. Ламизил: 10 лет в России. М.: Медицинская книга, 2003; 96 с.*
2. *Степанова Ж.В., Рукавишникова В.М. Ламизил в терапии больных онихомикозм (пособие для врачей). М., 1999; 8 с.*
3. *Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная терапия. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003; 1005 с.*
4. *Brautigam M., Nolting S., Schopf R.E. et al. Randomised double-blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. Seventh Lamisil German Onychomycosis Study Group. BMJ. 1995; 311: 919—923.*
5. *Clayton Y.M., U.K., Br. J. Dermatol. 1994; 130 (43): 7—8.*
6. *De Backer M., De Keyser P., De Vroey C. et al. A 12-week treatment for dematophyte toe Onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day — a double-blind comparative trial. Br Dermatol. 1996; 134 (46): 16—17.*
7. *Evans E.G.V., Sigurgeirsson B., Billstein S. L.I.ON. Двойное слепое, рандомизированное исследование, сопоставляющее непрерывную терапию Ламизилом® с пульс-терапией итраконазолом при онихомикозах стоп. Novaitis Pharma AG, 1998.*

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 334

Эффективность системной терапии онихомикоза Тербизилом[1]

В настоящее время терапия онихомикоза заключается в системном приеме противогрибковых препаратов. Как известно, наиболее часто в микологической практике используются итраконазол и тербинафин. Эффективность обоих препаратов высока. Вместе с тем практикующие врачи-микологи вынуждены констатировать, что, применяя эти современные противогрибковые препараты, достичь излечения онихомикоза в 100% случаев зачастую не представляется возможным. Отсутствие успеха в лечении онихомикоза может быть обусловлено целым рядом причин. Как правило, это происходит при использовании схем интермиттирующего приема антимикотиков (в частности, пульс-терапии). Мы уже сообщали в предыдущих работах о возможности присутствия патологического гриба в тканях дистальной фаланги пальца, включая секвестры и каналы кости [1]. Именно в периоды отсутствия приема препарата между пульсами находящийся в соединительной ткани и костном мозге возбудитель остается свободным от губительного воздействия противогрибкового препарата, который сохраняется в это время лишь в кератинсодержащих структурах (кожа и ногти). К сожалению, и непрерывная, адекватная терапия не всегда приводит к микологическому излечению онихомикоза. Неудачи и рецидивы после традиционного лечения онихомикоза могут быть связаны в данном случае с формированием дерматофитомы [2]. Как известно, дерматофитома представляет собой сферическое или овальное образование, содержащее жизнеспособный гриб и располагающееся в пораженной ногтевой пластине или в толще рогового слоя подногтевого эпидермиса. По мнению Burkhart и соавт., поверхность дерматофитомы покрыта пленкой, состоящей из микроорганизмов, продуцирующих внеклеточные полисахариды [3]. Последние, в свою очередь, обусловливают резистентность патогенного гриба к антимикотическим препаратам. Существует и первичная резистентность некоторых штаммов гриба *Trichophyton rubrum*. Так, по данным Mukherjee и соавт., у больного после безуспешной терапии тербинафином были исследованы образцы ногтевой пластины, выделен возбудитель и изучена чувствительность последнего к препарату [4]. Минимальная ингибирующая концентрация тербинафина для выделенных штаммов гриба *Tr. rubrum* составляла почти 4 мкг/мл (для обычных штаммов — 0,0002 мкг/мл). Аналогичная ситуация порой возникает и с другими противогрибковыми препаратами (итраконазол, кетоконазол). Вместе с тем высокая эффективность и надежный профиль безопасности тербинафина позволяют рассматривать этот препарат в качестве средства выбора в лечении дерматофитийного онихомикоза. Наш опыт и данные литературных источников подтверждают этот тезис, поскольку микологическое излечение грибковых поражений ногтевых пластинок при использовании тербинафина достигает 97% [5].

Сравнительно недавно на российском фармацевтическом рынке появился новый системный противогрибковый препарат, действующим веществом которого является тербинафина гидрохлорид — **Тербизил** («Гедеон Рихтер»). Тербизил обладает существенными преимуществами перед используемыми ранее аналогичными средствами — низкая стоимость препарата и удобная фасовка (28 таблеток по 250 мг в упаковке). В целях изучения эффективности и переносимости Тербизила при онихомикозе нами было проведено лечение 25 больных, страдающих этим забо-

[1] Потекаев Н.Н., Кондрашов Г.В. Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 335

леванием. Под наблюдением находились 25 больных онихомикозом (18 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 28 до 63 лет. Давность заболевания колебалась от 1 года до 30 лет. Поражение ногтевых пластин стоп было у всех больных; у одного пациента наблюдалось также вовлечение в патологический процесс 7 ногтей кистей. У всех 25 больных были поражены ногтевые пластины первых пальцев стоп. У 2 больных был латеральный тип онихомикоза, у 4 — дистально-латеральный и у 19 — тотальный. Ногти остальных пальцев были поражены в различных сочетаниях. Среди сопутствующих заболеваний встречались следующие: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, артрит, хронический холецистит, ишемическая болезнь сердца. Диагноз онихомикоз подтверждался микроскопическим методом исследования. 9 больных ранее получали противогрибковую терапию, которая включала наружные антимикотики (7 больных) и системные препараты кетоконазол и итраконазол (2 больных). Лечение последним препаратом проводилось не в полном объеме. Все больные получали Тербизил ежедневно по 250 мг в течение 3 месяцев с осмотром каждые 2 недели и под контролем ежемесячных исследований клинического и биохимического анализов крови. При анализе биохимических показателей крови больных до и после приема Тербизила никаких отклонений выявлено не было. Таким образом, можно заключить, что прием Тербизила в течение 3 месяцев при лечении онихомикоза по стандартной схеме не оказывает значимого влияния на функциональное состояние печени. Контроль микологического излечения осуществлялся дважды — сразу после окончания терапии и через 3 месяца после ее завершения. Так, непосредственно после окончания терапии из 25 больных, принимавших Тербизил, у 11 патогенные грибы обнаружены не были, у 14 больных был получен положительный результат. Данное обстоятельство не является поводом к продолжению приема препарата вплоть до полного отрастания здоровой ногтевой пластины. Дело в том, что тербинафин накапливается и сохраняется в ногтевой пластине на протяжении почти 32 недель после прекращения его приема, что было установлено многочисленными исследованиями [6]. Именно поэтому при проведении контрольного микроскопического исследования через 3 месяца после окончания терапии у 24 больных патогенные грибы обнаружены не были. Таким образом, клиническое и микологическое излечение наступило у 96% наблюдавшихся нами больных.

Анализируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что применение Тербизила представляется высокоэффективным, безопасным и экономичным методом лечения онихомикоза.

Литература

1. *Пархоменко Ю.Г., Потекаев Н.Н., Потекаев Н.С., Лысенко В.И. Гистопатология дерматофитийного онихомикоза. Архив патологии, 2001; 4: 51—54.*
2. *Потекаев Н.Н. Распространенные дерматофитии в Российской Федерации (особенности эпидемиологии, патогенеза, клиники и терапии). Докт. дисс. М., 2001; 245 с.*
3. *Burkhart C.N., Burkhart C.G., Gupta A.K. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. J Am Acad Dermatol. 2002; 47 (4): 629—631.*
4. *Mukherjee P.K., Leidich S.D., Isham N. et al. Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47 (1): 82—86.*
5. *Скрипкин Ю.К., Рукавишникова В.М., Суколин Г.И., Кубанова А.А. Системные антимикотики в лечении руброфитии. Клин. фармакол. терапия, 1994; 1: 79—81.*
6. *Roberts D.T. The clinical efficacy of terbinafine in the treatment of fungal infections of the nails. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy 1997; 8 (787): 299—312.*

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 336

Микроспория

Указатель описаний ЛС

Антисептики

Ихтаммол
Йод
Калия перманганат
Нитрофурал
Этакридин

Комбинированные ЛС для наружного применения

Салициловая кислота/сера

Противогрибковые ЛС

Бифоназол 638
Гризеофульвин 649
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Оксиконазол
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756

Микроспория — грибковое заболевание, обусловленное различными видами грибов рода *Microsporum*.

Эпидемиология

Microsporum canis относится к зоофильным грибам и паразитирует на коже животных — кошек или собак. Заражение происходит в основном при контакте с больным животным или через предметы, инфицированные их шерстью. Заражение от человека наблюдается крайне редко, в среднем в 2% случаев. Для заболевания характерна сезонность. Микроспорией болеют преимущественно дети, у взрослых заболевание встречается реже. В последние годы стали регистрироваться больные с хроническим течением микоза на фоне тяжелых системных поражений (красная волчанка, хронический гломерулонефрит, хронический слизисто-кожный кандидоз), а также иммунодефицита, интоксикации.

Классификация

См. «Общая классификация микозов».

Этиология и патогенез

Наиболее распространена зооантропонозная микроспория, вызываемая *Microsporum canis*.

Возникновению заболевания могут благоприятствовать различные факторы: возраст, химизм пота, состояние эндокринной и иммунной системы. У детей имеется недостаточная плотность и компактность кератина клеток эпидермиса и волос, что способствует внедрению и развитию гриба.

Клинические признаки и симптомы

Microsporum canis поражает волосы, гладкую кожу, очень редко ногти. Инкубационный период составляет 5—7 дней.

На волосистой части головы возникает один или два крупных очага размером от 3 до 5 см в диаметре и несколько мелких от 0,3 до 1 см, с четкими границами, округлой или овальной формы, все волосы в очагах обломаны и выступают над уровнем кожи на 6—

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 337

8 мм, покрыты чешуйками серовато-белого цвета, как правило, без воспалительных явлений. В последние годы значительно чаще наблюдают больных с острыми воспалительными явлениями в крупных очагах: гиперемией, инфильтрацией, отделением гноя, наслоением корок желтого цвета, увеличением лимфатических узлов. При этой форме могут быть вторичные аллергические высыпания на коже туловища и конечностей. Очаги микроспории на гладкой коже локализуются на открытых и закрытых участках кожи, они округлой или овальной формы с возвышающимся валиком по периферии, покрытым пузырьками и корочками. Очаги мелкие, размером от 1 до 2 см в диаметре, множественные, могут сливаться. У 85—90% больных бывают поражены пушковые волосы. Иногда встречается микроспория бровей, ресниц и век.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз микроспории ставят на основании клинических проявлений, нахождения грибов при микроскопическом исследовании, зеленого свечения под люминесцентной лампой Вуда и выделения культуры при посеве на питательную среду Сабуро.

Дифференциальный диагноз

Микроспорию дифференцируют с трихофитией, розовым лишаем Жибера, себореидами.

Общие принципы лечения

При микроспории волосистой части головы, множественных очагах на гладкой коже, единичных очагах с поражением пушковых волос сбривают волосы 1 раз в 7—10 дней, назначают противогрибковые ЛС системного действия и ЛС для наружного применения.

ЛС выбора:

B *Гризеофульвин внутрь с чайной ложкой растительного масла 12,5 мг/кг/сут (взрослым; но не более 1 г/сут) или 22 мг/кг/сут (детям) в 3 приема ежедневно до первого отрицательного анализа на грибы, затем через день в течение 2 нед и 2 р/нед в течение следующих 2 нед*

+

Бифоназол, крем, местно 1 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Кетоконазол, крем или мазь, местно 1—2 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Клотримазол, крем или мазь, местно 2 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Оксиконазол, крем, местно 1 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Салициловая кислота 3%/сера 10%, мазь, местно вечером

+

Йод, 2% спиртовая настойка, местно утром в течение 4—6 нед.

Альтернативные ЛС:

B *Тербинафин внутрь после еды 250 мг 1 р/сут (взрослым и детям с массой тела > 40 кг), или 62,5 мг/сут (детям с массой тела < 20 кг), или 125 мг/сут (детям с массой тела от 20 до 40 кг) 4—12 нед.*

При инфильтративно-нагноительной форме изначально применяют антисептики и противовоспалительные ЛС (в виде примочек):

Ихтаммол, 10 % р-р, местно 2—3 р/сут в течение 2—3 дней ***или***
Нитрофурал, р-р 1:5000, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Калия перманганат , р-р 1:6000, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Этакридин, р-р 1:1000, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней.

Затем лечение продолжают вышеуказанными противогрибковыми ЛС.

Оценка эффективности лечения

Клиническое и микологическое излечение оценивается по разрешению клини-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 338

ческих проявлений, отсутствию свечения волос под люминесцентной лампой Вуда и отрицательным результатам микроскопического исследования (3 анализа с 5-дневными перерывами при поражении волосистой части головы и 3-дневными при поражении гладкой кожи).

Осложнения и побочные эффекты лечения

- **Гризеофульвин** (*см. «Микоз стоп (кистей)/Осложнения и побочные эффекты лечения»*).
- **Тербинафин** (*см. «Микоз стоп (кистей)/Осложнения и побочные эффекты лечения»*).

Ошибки и необоснованные назначения

- *См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».*

Прогноз

При адекватном и своевременном лечении прогноз благоприятный.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 339

Трихофития

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Ихтаммол
Йод
Калия перманганат
Нитрофурал
Этакридин

Кератолитические ЛС
Салициловая кислота/молочная кислота (или бензойная кислота)/вазелин
Салициловая кислота/молочная кислота (или бензойная кислота)/коллодий эластический

Комбинированные ЛС для наружного применения
Салициловая кислота/сера
Деготь/сера

Противогрибковые ЛС
Бифоназол 638
Гризеофульвин 649
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Оксиконазол
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756

Трихофития — грибковое заболевание волосистой части головы, кожи, реже ногтей, вызываемое различными видами грибов рода *Trichophyton*.

Эпидемиология

При поверхностной трихофитии источником заражения является больной человек, или инфицирование может произойти опосредованно через предметы обихода (расчески, головные уборы, одежду, белье и др.). Инкубационный период до 7 дней. Чаще болеют дети. Источником заражения при **зооантропонозной трихофитии** являются больные мыши, крысы, суслики, морские свинки, кошки, а также крупный скот, чаще телята. Инфицирование происходит в большинстве случаев непосредственно от самих животных или через предметы, загрязненные их шерстью: подстилки, щетки, кормушки. Инкубационный период от 1—2 нед до 1,5—2 мес. Болеют взрослые и дети.

Классификация

См. «Общая классификация микозов».

Этиология и патогенез

В зависимости от возбудителя заболевания различают **поверхностную трихофитию** (особая форма заболевания — **хроническая трихофития**), вызываемую антропофильными грибами *(Trichophyton violaceum* и *Trichophyton tonsurans),* паразитирующими на человеке, и **инфильтративно-нагноительную** (зооантропонозную), обусловленную зоофильными грибами *(Trichophyton mentagrophytes var. gypseum* и *Trichophyton verrucosum),* паразитирующими на животных.

Для возникновения трихофитии имеет значение общее состояние организма. Как поверхностная, так и инфильтративно-нагноительная форма микоза чаще развиваются у детей и взрослых, страдающих различными соматическими заболеваниями, со сниженным иммунитетом и эндокринной патологией. При поверхностной трихофитии грибы могут распространяться гематогенным путем и поражать любой орган. Если больной длительное время не лечится, то заболевание переходит в хроническую форму, которой могут болеть в любом возрасте.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 340

Клинические признаки и симптомы

При поверхностной трихофитии на волосистой части головы появляются мелкие очаги с четкими границами, округлой или овальной формы, без воспалительных явлений, с незначительным шелушением, коротко обломанными волосами на 2—4 мм от уровня кожи по всей поверхности очага. На гладкой коже возникают очаги округлой или овальной формы, с четкими границами, возвышающиеся валиком, состоящим из пузырьков и корочек, ярко-красного цвета, по размеру они более крупные, чем на голове. Сливаясь, они могут образовывать более крупные очаги фестончатых очертаний розового цвета, с незначительным шелушением.

Хронической трихофитией в 80% случаев болеют лица женского пола, являясь источником заражения детей. Клинические проявления отличаются от поверхностной трихофитии. На голове очаги локализуются в затылочной и височных областях. Характерными признаками заболевания являются множественные атрофические плешинки, а также «черные точки» — обломанные волосы на уровне кожи. Но заболевание может проявляться и выраженным шелушением, напоминающим сухую себорею, и мелкоочаговым шелушением на других участках головы. У некоторых больных заболевание может сопровождаться зудом. На гладкой коже характерным является расположение очагов на ягодицах, коленных суставах, внутренних поверхностях бедер, предплечьях, реже других участках. Они синюшно-красного цвета, с шелушением и узелками на поверхности, нечетких очертаний. Часто вовлекаются в процесс пушковые волосы. У многих больных поражаются ногти сначала на кистях, позже на стопах. Ногтевые пластины становятся утолщенными, грязно-серого цвета, с бороздками, крошатся.

У больных с эндокринными заболеваниями, иммунными нарушениями могут развиваться генерализованные формы с поражением внутренних органов. Однако эти формы наблюдаются крайне редко.

При инфильтративно-нагноительной трихофитии заболевание может протекать в виде поверхностной, инфильтративной и инфильтративно-нагноительной форм.

При поверхностной форме трихотомии очаги имеют четкие границы, непрерывный валик по периферии, состоящий из пузырьков, иногда узелков и корочек, склонны к слиянию и образованию крупных очагов фестончатых очертаний розового цвета, с небольшим шелушением. При заражении от крупного рогатого скота очаги нередко располагаются вокруг естественных отверстий (глаз, рта). Очаги на коже, вызванные гипсовидным трихофитоном, обычно крупные, правильной, округлой формы, не сливаются.

При инфильтративной форме трихофитии определяются очаги с воспалительными явлениями — инфильтрацией, гиперемией, часто с экссудацией, поражением регионарных лимфатических узлов.

Для инфильтративно-нагноительной формы трихофитии характерно возникновение опухолевидных образований темно-красного цвета, покрытых корками из-за присоединения бактериальной флоры. При отторжении корок наблюдается отделение гноя из устьев волосяных фолликулов, очаги болезненные при пальпации. При данной форме трихофитии может нарушаться общее состояние, сопровождающееся повышением температуры, недомоганием, головной болью, увеличением лимфатических узлов, появлением аллергических высыпаний на коже. Без лечения клинические проявления могут разрешиться, но на месте бывших очагов образуются рубцы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз трихофитии устанавливается на основании клинических проявлений и обнаружения грибов при микроскопическом исследовании патологического материала.

При культуральном исследовании определяется вид возбудителя.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 341

Дифференциальный диагноз

Трихофитию дифференцируют с микроспорией, руброфитией, розовым лишаем Жибера, себореидами, псориазом, вульгарным сикозом.

Общие принципы лечения

При всех формах трихофитии с поражением волосистой части головы, при множественных очагах на гладкой коже, вовлечении в процесс пушковых волос **проводится комплексное лечение**, включающее противогрибковое ЛС системного действия, наружные противогрибковые ЛС, сбривание волос 1 раз в 7—10 дней.

ЛС выбора:

В *Гризеофульвин внутрь с чайной ложкой растительного масла 12,5 мг/кг/сут (взрослым; но не более 1 г/сут) или 18 мг/кг/сут (детям) в 3 приема ежедневно до первого отрицательного анализа на грибы, затем через день в течение 2 нед и 2 р/нед в течение следующих 2 нед*

+

Бифоназол, крем, местно 1 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Кетоконазол, крем или мазь, местно 1—2 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Клотримазол, крем или мазь, местно 2 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Оксиконазол, крем, местно 1 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Салициловая кислота 3%/сера 10%, мазь, местно вечером

+

Йод, 2% спиртовая настойка, местно утром в течение 4—6 нед.

Альтернативные ЛС:

В *Тербинафин внутрь после еды 250 мг 1 р/сут (взрослым и детям с массой тела > 40 кг), или 62,5 мг/сут (детям с массой тела < 20 кг), или 125 мг/сут (детям с массой тела от 20 до 40 кг) 5—6 нед.*

При хронической форме поверхностной трихофитии волосистой части головы проводят отслойку рогового слоя эпидермиса:

Салициловая кислота/молочная или бензойная кислота/вазелин, мазь (12,0 г/6,0 г/до 100,0 г для взрослых; у детей мазь применяют в половинной дозе), местно под компресс на двое суток.

Затем:

Салициловая кислота, 2% мазь, местно под компресс на 24 ч.

Затем повязку снимают, проводят чистку и эпиляцию волос. Далее назначают местные и системные противогрибковые ЛС, как описано выше.

При инфильтративно-нагноительной форме трихофитии изначально применяют антисептики и противовоспалительные ЛС (в виде примочек или мази):

Ихтаммол, 10 % р-р, местно 2—3 р/сут в течение 2—3 дней; чистый препарат местно в течение 8—10 ч ***или***
Нитрофурал, р-р 1:5000, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Калия перманганат, р-р 1:6000, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней ***или***
Этакридин, р-р 1:1000, местно 2—3 р/сут в течение 1—2 дней.

Затем:

Деготь березовый/сера, 10% мазь, местно 2 р/сут до разрешения инфильтраций.

Далее лечение продолжают вышеуказанными противогрибковыми ЛС.

При поражении пушковых волос на гладкой коже проводят отслойку рогового слоя эпидермиса 10% молочно-салициловым коллодием:

Салициловая кислота 10,0 г, молочная или бензойная кислота 10,0 г, коллодий эластический до 100,0 г, местно 2 р/сут в течение 3—4 дней.

Затем производят ручную эпиляцию пушковых волос и продолжают лечение противогрибковыми ЛС *(см. выше)*.

Оценка эффективности лечения

Клиническое и микологическое излечение оценивается по разрешению клинических проявлений и отрицательным результатам микроскопического исследования (3 анализа с 5-дневными перерыв-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 342

вами при поражении волосистой части головы и 3-дневным при поражении гладкой кожи).

Осложнения и побочные эффекты лечения

- **Гризеофульвин** и **тербинафин** *(см. «Микоз стоп (кистей)/Осложнения и побочные эффекты лечения»).*

Ошибки и необоснованные назначения

- *См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».*

Прогноз

Благоприятный при своевременном и адекватном лечении.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 343

Фавус

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Йод

Кератолитические ЛС
Салициловая кислота/молочная кислота (или бензойная кислота)/вазелин
Салициловая кислота/молочная кислота (или бензойная кислота)/коллодий эластический

Комбинированные ЛС для наружного применения
Салициловая кислота/сера

Противогрибковые ЛС
Бифоназол 638
Гризеофульвин 649
Кетоконазол 678
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Оксиконазол
Тербинафин 756
Ламизил 689
Медофлоран 702
Тербизил 756

Фавус — грибковое заболевание гладкой кожи, волос, ногтей, редко внутренних органов.

Эпидемиология

Заражение происходит непосредственно от больного при тесном контакте с ним или через предметы, которыми он пользовался (шапки, платки, белье, одежда). Заболевают фавусом, как правило, в детском возрасте. Источником заражения в основном являются матери, реже бабушки. Среди взрослых большинство больных составляют женщины. Фавус многие годы может оставаться незамеченным и диагностируется лишь во время медицинских осмотров. Заболевание менее контагиозно по сравнению с микроспорией и трихофитией.

Классификация

См. «Общая классификация микозов».

Этиология и патогенез

Возбудителем фавуса является антропофильный гриб *Trichophyton schonleinii*, располагающийся внутри волоса.

Микоз чаще наблюдается у ослабленных детей, перенесших различные инфекции или страдающих другими сопутствующими заболеваниями.

Клинические признаки и симптомы

После инкубационного периода, равного 2 неделям, появляются очаги на волосистой части головы или гладкой коже. **Классической формой фавуса** волосистой части головы является **скутулярная**, характеризующаяся образованием круглых блюдцеобразных сухих корок охряно-желтого цвета, так называемых скутул, иногда они могут быть пронизаны волосом. Скутулы склонны к слиянию, образуя обширные сплошные корки, имеющие неприятный запах плесени. При длительно существующих скутулах под корками развивается рубцовая атрофия кожи и стойкое облысение. Волосы становятся сухими, тусклыми, теряют блеск, эластичность и выглядят как пакля. Обломанных волос в очаге не наблюдается. Кроме классической фор-

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 344

мы на волосистой части головы встречаются еще **2 разновидности — импетигинозная и сквамозная**. Импетигинозная форма фавуса характеризуется образованием буровато-коричневых корок, которые напоминают вульгарное импетиго или экзематозный процесс, осложненный бактериальной инфекцией. При сквамозной форме наблюдается обильное пластинчатое шелушение, чешуйки беловато-серого цвета, иногда с желтоватым оттенком, напоминающие перхоть. Под корками и чешуйками при этих формах также обнаруживаются атрофические изменения кожи, изменены волосы. Знание этих клинических разновидностей фавуса волосистой части головы очень важно, так как они своевременно не диагностируются и в течение многих лет больные остаются источниками инфекции.

На гладкой коже туловища, конечностей, лица могут возникать различные по клинической картине очаги поражения. Кроме скутулярной формы, на коже нередко образуются очаги, напоминающие очаги поверхностной трихофитии, в виде колец с гиперемированным валиком и шелушением в центре. Часто наблюдается другая разновидность фавуса в виде слабо шелушащихся очагов неправильных очертаний, с нечеткими границами, незначительным покраснением кожи. Как правило, они бывают множественными, развиваются у ослабленных лиц и нередко ошибочно расцениваются как себореиды.

Поражение ногтевых пластин встречается чаще у взрослых, при этом в толще ногтя образуется желтоватого цвета пятно, которое, постепенно увеличиваясь, захватывает всю пластину. Конфигурация ногтевой пластины длительное время не изменяется, затем ноготь утолщается, деформируется и начинает крошиться. Обычно поражаются ногти кистей, а ногти стоп — лишь у больных, страдающих запущенными формами фавуса. На коже ладоней и ладонной поверхности пальцев наблюдается шелушение без воспалительных явлений, могут быть трещины.

Без лечения фавус может продолжаться всю жизнь — с детства до глубокой старости. При этом в одних случаях процесс распространяется из одного очага по протяжению путем периферического роста, в других наблюдается очаговая форма заболевания, при которой на различных участках головы появляется несколько очагов поражения, также обладающих периферическим ростом и наклонностью к слиянию. У больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе с эндокринными нарушениями или иммунодефицитом, процесс распространяется быстро. В течение короткого времени он захватывает почти всю волосистую часть головы, только по ее периферии в виде узкой полоски остаются неизмененные волосы. Поражает также гладкую кожу и ногтевые пластинки, а у некоторых и внутренние органы: легкие, пищеварительный тракт, головной мозг, кости и др. В других случаях очаг фавуса на голове очень медленно увеличивается в размере и может оставаться незаметным в течение нескольких лет (особенно у женщин) среди здоровых длинных волос. Атрофические изменения кожи также развиваются по-разному: у одних больных быстро на обширных участках волосистой части головы, у других больных даже при длительном существовании корок рубцовая атрофия развивается медленно.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При скутулярной форме фавуса волосистой части головы диагноз ставится на основании характерных клинических проявлений и обнаружения гриба в волосе при микроскопическом исследовании; он имеет характерную морфологическую картину: в волосе, наряду с тонким и широким мицелием, имеются споры округлой и многогранной формы, которые расположены беспорядочно, цепочками или группами, встречаются пузырьки воздуха и капельки жира. При других разновидностях фавуса и поражении гладкой кожи наряду с микроскопическими находками **решающее значение имеет выделение культуры на питательной среде**.

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 345

Дифференциальный диагноз

Фавус дифференцируют с себореей, себорейной экземой, пиодермией, хроническим генерализованным (гранулематозным) кандидозом.

Общие принципы лечения

При всех формах фавуса с поражением волосистой части головы, при множественных очагах на гладкой коже, вовлечении в процесс пушковых волос проводится **комплексное лечение**, включающее противогрибковый препарат системного действия, наружные антимикотические средства, сбривание волос 1 раз в 7—10 дней.

ЛС выбора:

В *Гризеофульвин внутрь с чайной ложкой растительного масла 12,5 мг/кг/сут (взрослым; не более 1 г/сут) или 18 мг/кг/сут (детям) в 3 приема ежедневно до первого отрицательного анализа на грибы, затем через день в течение 2 нед и 2 р/нед в течение следующих 2 нед*

+

Бифоназол, крем, местно 1 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Кетоконазол, крем или мазь, местно 1—2 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Клотримазол, крем или мазь, местно 2 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Оксиконазол, крем, местно 1 р/сут в течение 4—6 нед ***или***
Салициловая кислота 3%/сера 10%, мазь, местно вечером

+

Йод, 2% спиртовая настойка, местно утром в течение 4—6 нед.

Альтернативные ЛС:

В *Тербинафин внутрь после еды 250 мг 1 р/сут (взрослым и детям с массой тела > 40 кг), или 62,5 мг/сут (детям с массой тела < 20 кг), или 125 мг/сут (детям с массой тела от 20 до 40 кг) 5—6 нед.*

При распространенном поражении на волосистой части головы проводятся отслойки рогового слоя эпидермиса:

Салициловая кислота/молочная или бензойная кислота/вазелин, мазь (12,0 г/6,0 г/до 100,0 г для взрослых; у детей мазь применяют в половинной дозе), местно под компресс на двое суток.

Затем:

Салициловая кислота, 2% мазь, местно под компресс на 24 ч.

Затем повязку снимают, проводят чистку и эпиляцию волос. Далее назначают местные и системные противогрибковые ЛС, как описано выше.

При поражении пушковых волос на гладкой коже также проводят отслойку рогового слоя эпидермиса 10% молочно-салициловым коллодием:

Салициловая кислота 10,0 г, молочная или бензойная кислота 10,0 г, коллодий эластический до 100,0 г, местно 2 р/сут в течение 3—4 дней.

Затем производят ручную эпиляцию пушковых волос и продолжают лечение противогрибковыми ЛС (*см. выше*).

Оценка эффективности лечения

Клиническое и микологическое излечение оценивается по разрешению клинических проявлений и отрицательным результатам микроскопического исследования (3 анализа с 5-дневными перерывами при поражении волосистой части головы и 3-дневным при поражении гладкой кожи).

Осложнения и побочные эффекты лечения

- **Гризеофульвин** (*см. «Микоз стоп (кистей)/Осложнения и побочные эффекты лечения»*).
- **Тербинафин** (*см. «Микоз стоп (кистей)/Осложнения и побочные эффекты лечения»*).

Ошибки и необоснованные назначения

- *См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».*

G-26.qxd 04.02.05 15:28 Page 346

Прогноз

Благоприятный при своевременной диагностике и адекватном лечении.

У ослабленных и истощенных больных, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, а также при снижении у них иммунитета могут встречаться поражения внутренних органов: легких, желудочно-кишечного тракта, оболочек и вещества мозга (менингоэнцефалит), что делает прогноз сомнительным, особенно при ошибочной диагностике.

Литература

1. *Скрипкин Ю.К., Степанова Ж.В., Воробьева И.А. Дифлюкан в терапии онихомикоза. Проблемы медицинской микологии. СПб., 2000; 2 (2): 50—51.*
2. *Степанова Ж.В. Грибковые заболевания. М.: Крон-Пресс, 1996.*
3. *Степанова Ж.В. Микозы гладкой кожи. Consilium medicum 2000; 1 (5): 199—200.*
4. *Степанова Ж.В. Онихомикоз. Русский медицинский журнал, 1999; 14: 648—651.*
5. *Amer M. A. Fluconazole in the treatment of tinea versicolor. Int. Dermatol. 1997; 36: 940—942.*
6. *Baran R., Feulhade M., Datry A. et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region. British Journal of Dermatology 2000; 142: 1177—1183.*
7. *Faergemann J., Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycosis in toenails with fluconazole 150 mg once weekly. Acta Derm. Venerol. 1996; 76: 219—221.*
8. *Gupta A.K., De Docker P., Scher R.K., Haneke E., Daniel C.R.3rd, Andre J., Baran R. Itraconazole for the treatment of onychomicosis. Int. J. Dermatol. 1998; 37 (4): 303—309.*
9. *Gupta A.K., Chwezoff E., Del Rosso J., Baran R. Hepatic safety of itraconazole. J. Cutan Med. Surg. 2002; 6 (3): 210—213.*
10. *Jansen R., Redekop W. Ken and Rutten Frans F.H. Cost effectivenes of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of Dermatophyte toenail Onychomycosis. L.I.O.N., Study, PharmacoEconomics 2001; 19 (4): 401—410.*

27_GLAVA.qxd 04.02.05 15:29 Page 347

Глава 27. Ограниченная склеродермия

Указатель описаний ЛС

Антибиотики
Бензилпенициллин

Витамины
Витамин Е 641

Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Гидрокортизон 643
Клобетазол 684
Метилпреднизолона ацепонат
Мометазон
Элоком 794
Преднизолон 732
Триамцинолон 758
Флуоцинолона ацетонид . . .771

ЛС, улучшающие периферическое кровообращение
Ксантинола никотинат
Пентоксифиллин

Противовоспалительные ЛС
Гидроксихлорохин 648
Диметилсульфоксид[1] 656
Пеницилламин 726
Хлорохин 776

Фотосенсибилизирующие ЛС
Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин
Метоксален**
Триоксисален

ЛС других групп
Гиалуронидаза[2]
Депротеинизированный диализат из крови молочных телят[3]
Нифедипин

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Димексид.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Лидаза.
[3] ЛС, зарегистрированное в РФ: Солкосерил.

Ограниченная склеродермия (ОС) — хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся очаговыми воспалительно-склеротическими изменениями кожи и подлежащих тканей без вовлечения в патологический процесс внутренних органов.

Эпидемиология

Заболеваемость составляет 20—27 новых случаев на миллион популяции в год. Женщины болеют в 3 раза чаще мужчин.

Классификация

Выделяют две основные формы ОС: **бляшечную** и **линейную**. Линейную склеродермию, в свою очередь, подразделяют на **полосовидную** (лентообразную) и **саблевидную** формы (поражение по типу «удара саблей») и **прогрессирующую гемиатрофию Парри—Ромберга**.

К более редким клиническим разновидностям ОС относят **глубокую, келоидоподобную, буллезную склеродермию, склероатрофический лихен** и **атрофодермию Пазини—Пьерини**.

Возможно сочетание нескольких форм заболевания.

Этиология и патогенез

Этиология ОС неизвестна. В патогенезе основную роль отводят повышенному синтезу в коже коллагена и других компонентов соединительной ткани, иммунным нарушениям и микроциркуляторным расстройствам.

Клинические признаки и симптомы

Больные могут предъявлять жалобы на зуд, покалывание, боль, чувство «стянутости» кожи в очагах поражения, ограничение движения в суставах.

Заболевание проходит **3 стадии развития**: эритемы и отека, склероза (уплотнения) и атрофии.

В стадию эритемы и отека на коже появляются пятна красного, розового или розовато-лилового цве-

27_GLAVA.qxd 04.02.05 15:29 Page 348

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — ограниченная склеродермия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Жалобы
- Зуд
- Покалывание
- Боль
- «Стянутость» кожи в очагах поражения
- Ограничение движения в суставах

Клинические стадии
- Эритемы и отека
- Склероза
- Атрофии

В очагах
- Гиперкератоз
- Телеангиэктазии
- Пузыри
- Алопеция
- Поражение подлежащих тканей с формированием мышечной атрофии, контрактур и деформации отдельных частей тела

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- В сомнительных случаях биопсия кожи с патоморфологическим исследованием
- Серологическая диагностика (исключение болезни Лайма)
- Исследование крови на антинуклеарные антитела
- Консультация ревматолога (исключение системной склеродермии)
- Лабораторные исследования:
  — общий анализ крови
  — общий анализ мочи
  — биохимический анализ крови
- Консультации: терапевта, оториноларинголога, эндокринолога, гинеколога, офтальмолога (при назначении ФХТ и аминохинолиновых препаратов)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Системная склеродермия
- Хронический атрофический акродерматит
- Диффузный эозинофильный фасциит Шульмана
- Скередема Бушке
- Реакция «трансплантат против хозяина»
- Липодерматосклероз
- Склеромикседема
- Индуцированные склеродермоподобные состояния
- Келоидные и гипертрофические рубцы
- Липоидный некробиоз
- Поздняя кожная порфирия
- Саркоидоз
- Амилоидоз
- Синдром Вернера
- Фенилкетонурия
- Радиационный фиброз
- Панникулит
- Кольцевидная гранулема

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Противовоспалительная терапия
- Препараты группы пенициллина
- Глюкокортикоидные препараты (системно и местно)
- Противовоспалительные препараты (димексид)
- Противомалярийные препараты (гидроксихлорохин, хлорохин)

Физиотерапия
- Фонофорез гидрокортизоновой мази
- ФХТ с фурокумариновыми фотосенсибилизирующими ЛС (внутрь/местно)

Антифиброзирующая терапия
- Ферментные препараты (гиалуронидаза)
- Комплексообразующие соединения (пеницилламин)

Физиотерапия
- Фонофорез гиалуронидазы
- Электрофорез гиалуронидазы

Вазоактивные ЛС (улучшающие микроциркуляцию)

Витамины и ЛС, улучшающие обменные процессы в тканях

27_GLAVA.qxd 04.02.05 15:29 Page 349

та круглой, овальной или полосовидной формы, нередко сливающиеся друг с другом. В некоторых случаях развиваются очаги отека без изменения цвета кожи.

Стадия склероза характеризуется наличием типичных очагов в виде утолщения и уплотнения кожи цвета слоновой кожи, с гладкой, блестящей поверхностью и лиловым венчиком по периферии. Очаги могут быть одиночными или распространяться по всему телу.

В стадию атрофии склероз сменяется атрофией кожи, развивается стойкая диспигментация (гипер- или депигментация).

В очагах поражения могут наблюдаться гиперкератоз, телеангиэктазии, пузыри, алопеция, поражение подлежащих тканей (подкожной клетчатки, мышц, фасций, костей) с формированием мышечной атрофии, контрактур и деформации отдельных частей тела (лица, конечностей и др.), а также одновременное сочетание вышеперечисленных симптомов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины. В сомнительных случаях для уточнения диагноза назначают **биопсию кожи** с последующим патоморфологическим исследованием.

С целью исключения болезни Лайма проводят **серологическую диагностику** на клещевой боррелиоз с применением иммуноферментного анализа и реакции непрямой иммунофлуоресценции. При положительном или сомнительном результате проводят иммуноблотинг.

Целесообразно исследование крови на антинуклеарные антитела, которые выявляются у 46—80% больных и могут служить признаком более тяжелого течения заболевания. Для исключения системной склеродермии необходимо обследование у ревматолога. При подозрении на поражение костной ткани необходима рентгенография.

Для выявления сопутствующих заболеваний и противопоказаний к лечению целесообразно, как минимум, выполнение следующих исследований:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- консультация терапевта, оториноларинголога, эндокринолога, гинеколога, офтальмолога (обязательна при назначении ФХТ и аминохинолиновых препаратов).

Дифференциальный диагноз

Системная склеродермия, хронический атрофический акродерматит, диффузный эозинофильный фасциит Шульмана, скередема Бушке, реакция «трансплантат против хозяина», липодерматосклероз, склеромикседема, индуцированные склеродермоподобные состояния, вызванные применением лекарств и пищевых добавок (блеомицин, витамин К, L-триптофан), использованием силиконовых протезов, контактом с химикатами (хлорвинил, органические растворители) и пр., келоидные и гипертрофические рубцы, липоидный некробиоз, поздняя кожная порфирия, саркоидоз, амилоидоз, синдром Вернера, фенилкетонурия, радиационный фиброз, панникулит, кольцевидная гранулема.

Общие принципы лечения

Лечение должно быть комплексным, с учетом возможных этиологических и патогенетических факторов, а также сопутствующих заболеваний. В зависимости от формы и стадии ОС в лечебный комплекс включают ЛС и вмешательства, обладающие противовоспалительным и антифиброзным действием, а также улучшающие микроциркуляцию и метаболические процессы в коже.

Поскольку одним из факторов, вызывающих развитие или обострение ОС, могут быть ЛС, при выборе тактики лече-

27_GLAVA.qxd 04.02.05 15:29 Page 350

ния необходимо учитывать данные анамнеза о медикаментозной непереносимости и склонности к развитию аллергических реакций.

При противовоспалительной терапии ЛС выбора:

С | *Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 300 000—500 000 ЕД 3—4 р/сут, на курс 15—40 млн ЕД* ***или***
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 300 000—600 000 ЕД 2 р/сут, на курс 15—40 млн ЕД

(проводят от 3 до 7 курсов терапии с интервалами 6—12 нед. Точный механизм действия бензилпенициллина при лечении ОС неясен: предполагают наличие как противовоспалительного, так и антифиброзного действия)

±

С | *Преднизолон внутрь по 5—40 мг/сут, 3—12 нед (назначают в отдельных случаях, в основном у больных с острым, быстро прогрессирующим течением заболевания и выраженными воспалительными явлениями)*

+

Д | *Бетаметазон местно (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед* ***или***
Гидрокортизон местно (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед или в виде фонофореза 1 р/сут, на курс 10—15 сеансов ***или***
Клобетазол местно (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед ***или***
Метилпреднизолона ацепонат (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед ***или***
Мометазон местно (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед ***или***
Триамцинолон местно (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед ***или***
Флуоцинолона ацетонид местно (аппликации или окклюзионные повязки) 1 р/сут, 2—4 нед ***или***

С | *Димексид, 10—75% водный р-р, местно (аппликации) 1 р/сут, 3—4 нед.*

Курсы местной терапии повторяют с интервалами 2—12 нед.

Альтернативные ЛС:

Гидроксихлорохин внутрь по 200 мг 1—2 р/сут, 3—4 мес и более ***или***
Хлорохин внутрь по 250 мг 1—2 р/сут, 3—4 мес и более.

При фотохимиотерапии (уровень доказательности В):

- ФХТ с внутренним применением фурокумариновых фотосенсибилизирующих ЛС (метоксален, изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин — комбинированное ЛС, содержащее смесь 3 фурокумаринов) за 2 ч до облучения УФ-лучами с длиной волны 320—400 нм (на курс 30—80 сеансов);
- ФХТ с наружным применением фурокумариновых фотосенсибилизирующих ЛС (метоксален, изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин — комбинированное ЛС, содержащее смесь 3 фурокумаринов) в виде спиртовых р-ров (6—10 мл на процедуру), мазей или кремов (2—4 г на процедуру) за 15—30 мин до облучения УФ-лучами с длиной волны 320—400 нм (на курс 30—80 сеансов).

ФХТ оказывает как противовоспалительный, так и антифиброзный эффект.

При антифиброзной терапии:

С | *Лидаза в/м по 32—64 УЕ 1 р/сут, ежедневно или через день; на курс 15—20 инъекций*

(лечение лидазой проводят повторными курсами с интервалами 3—4 мес, всего 3—5 курсов и более)

±

С | *Пеницилламин внутрь по 125 мг через день, 6—12 мес и более.*

Назначается при тяжелых и торпидных формах ОС.

Лидазу назначают также в виде **фонофореза** или **электрофореза**:

- фонофорез лидазы (64 УЕ растворяют в 1 мл 1% р-ра новокаина, наносят на зону воздействия пипеткой и втирают, затем покрывают вазелиновым или растительным маслом и проводят озвучивание 1 р/сут, на курс 8—12 сеансов);
- электрофорез лидазы (64 УЕ растворяют в 30 мл дистиллированной воды, добавляют для подкисления среды до pH

27_GLAVA.qxd 04.02.05 15:29 Page 351

5,2 4—6 капель 0,1 н. р-ра хлористоводородной кислоты и вводят 1 р/сут, на курс 10—15 сеансов).

Повторный курс фонофореза или электрофореза лидазы проводят с интервалом 2—3 мес.

Вазоактивные ЛС (ЛС, улучшающие микроциркуляцию):

Ксантинола никотинат внутрь по 75—150 мг 2—3 р/сут, 1—2 мес или в/м по 300 мг (2 мл 15% р-ра) 1 р/сут, на курс 15—20 инъекций

или

Нифедипин внутрь по 10 мг 2—3 р/сут, 1—2 мес ***или***

Пентоксифиллин внутрь по 100—200 мг 3 р/сут или 400 мг 1—2 р/сут, 1—2 мес.

Лечение вазоактивными препаратами проводят курсами, всего 2—3 курса в год.

Витамины и ЛС, улучшающие обменные процессы в тканях:

Витамин Е внутрь по 50—200 мг 2 р/сут, 20—40 сут

+

Солкосерил, 5% мазь, местно 2—3 р/сут до наступления клинического эффекта.

Последнее ЛС применяют при атрофии кожи и наличии эрозивно-язвенных дефектов с целью улучшения регенерации и трофики.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения свидетельствуют: прекращение прогрессирования заболевания, разрешение или уменьшение эритемы, отека, утолщения и уплотнения кожи, а также других симптомов ОС; устранение отрицательных субъективных ощущений.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Препараты бензилпенициллина способны вызывать аллергические реакции (анафилактический шок, крапивницу и отек Квинке, бронхоспазм), нарушения насосной функции миокарда, тошноту, рвоту.

Побочные эффекты ГКС — отеки, гипергликемия, алкалоз, артериальная гипертензия, гирсутизм, остеопороз, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, психоз, бессонница, нарушения менструального цикла.

Побочные эффекты пеницилламина — желудочно-кишечные расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота, понос), гингивит, стоматит, потеря вкуса, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, миалгия, артралгия, явления миастении, аллергические и аутоиммунные реакции, протеинурия, гематурия.

Противомалярийные препараты могут вызвать нарушения со стороны ЖКТ, расстройства сна, головную боль, дерматит, при длительном применении — отложение пигмента в роговице, атрофию зрительного нерва и другие нарушения зрения, поседение волос, редко — поражения миокарда и мышц, лейко- и тромбоцитопению, агранулоцитоз, судорожные припадки, психозы.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение длительно действующих препаратов пенициллина нерационально в связи с отсутствием доказательств эффективности принятых схем лечения у больных ОС.

Прогноз

В большинстве случаев благоприятный.

Литература

1. *Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993.*
2. *Кожные и венерические болезни: Справочник. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997.*

27_GLAVA.qxd 04.02.05 15:29 Page 352

3. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999; 2 с.*
4. *Лечение кожных болезней: Руководство для врачей. Под ред. А.Л. Машкиллейсона. М.: Медицина, 1990.*
5. *Лечение и профилактика красной волчанки и склеродермии: Учебное пособие для студентов и врачей. Нижегор. гос. мед. акад. Сост. Т.А. Главинская. Н. Новгород: Изд-во Нижегор. гос. мед. акад., 2000.*
6. *Фармакотерапия в дерматовенерологии. Под ред. В.Н. Мордовцева, З.Б. Кешилевой. Алматы: Казахстан, 1994.*
7. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999.*
8. *Clements P.J., Furst D.E., Wong W-K. et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1999; 42 (6): 1194—1203.*
9. *Guidelines of care for scleroderma and sclerodermoid disorders. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 35 (4): 609—614.*
10. *Mori Y., Kahari V-M., Varga J. Scleroderma-like cutaneous syndromes. Curr. Rheumatol. Rep. 2002; 4: 113—122.*
11. *Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P.D. et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmstead County 1960—1993. J. Rheumatol. 1997; 24: 73—80.*

28_GLAVA.qxd 04.02.05 15:30 Page 353

Глава 28. Педикулез

Указатель описаний ЛС

Противопаразитарные ЛС
Перметрин 729

Комбинированные ЛС
Малатион/перметрин/
пиперонила бутоксид
Пара-плюс 726
Пиретрума экстракт/
пиперонила бутоксид
Спрей-пакс 748
Эсдепалетрин/
пиперонила бутоксид
А-пар 628
Спрегаль 747

Педикулез (вшивость) вызывается паразитами (вшами), живущими на коже человека и питающимися его кровью.

Эпидемиология

Вшивость развивается при неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях. Рост числа больных наблюдается во время войн, у беженцев, живущих скученно и не имеющих возможности лечиться, посещать баню и менять белье, при миграции населения, у бомжей.

Однако педикулез может возникнуть и у вполне чистоплотных и благополучных граждан при контакте с больным человеком.

Считают, что в распространении вшивости играет роль снижение общей иммунологической реактивности населения, а также всплески солнечной активности, усиливающие рост и размножение паразитов.

Платяные вши являются переносчиками сыпного и возвратного тифов.

Классификация

Педикулез подразделяют:
- на головной;
- платяной;
- лобковый.

Этиология и патогенез

Группа вшей неоднородна, включает 3 вида, каждый из которых вызывает одно из проявлений заболевания.

Головные вши (*Pediculus humanus capitis*). Чаще всего они обнаруживаются у девочек и у молодых женщин, но могут встречаться в любом возрасте. Известны вспышки педикулеза в школах, детских садах, санаториях, летних лагерях. Заражение происходит через головные уборы, щетки для волос, расчески, а также при непосредственном контакте с больным. Вне хозяина головная вошь может прожить 55 ч.

Платяные вши (*Pediculus humanus corporis* или *Pediculus humanus vestimenti*). Чаще заболевают неопрятные взрослые, реже — дети. Платяная вошь паразитирует в местах соприкосновения складок и швов белья с телом (плечи, верхняя часть спины, подмы-

28_GLAVA.qxd 04.02.05 15:30 Page 354

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

педикулез

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Общие симптомы
- Зуд кожи в характерных местах укусов
- Расчесы, корки, возможна вторичная пиодермия

Головной *(Pediculus humanus capitis)*
- Колтун (в тяжелых случаях)
- Локализация: кожа головы (чаще затылок, за ушами)
- Чаще у девочек и женщин
- Вспышки в детских садах, школах, лагерях

Платяной *(Pediculus humanus corporis* или *Pediculus humanus vestimenti)*
- Сосудистые пятна, отечные папулы в местах укусов
- Участки утолщения кожи (длительное течение)
- Локализация: плечи, верхняя часть спины, подмышечные впадины, живот, поясница, пахово-бедренные складки
- Болеют неопрятные взрослые, реже дети

Лобковый *(Pediculus pubus)*
- Голубые или серые пятна диаметром до 1 см в местах укусов
- Пигментация, утолщение, огрубение кожи в местах укусов
- Локализация: лобок, нижняя часть живота, бедра
- Болеют взрослые (переносится при половом контакте)

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Обнаружение вшей, гнид-яиц

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Головной
- Изолированная экзема/пиодермия затылочной области

Платяной
- Пиодермия поясничной области

Лобковый
- Затухающая сифилитическая розеола

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Перметрин (аэрозоль или р-р)
- Комбинированный препарат (перметрин, антисептик-детергент, касторовое масло, спирт и вода)

28_GLAVA.qxd 04.02.05 15:30 Page 355

шечные впадины, живот, поясница, паховo-бедренные складки).

Лобковые вши (*Pediculus pubis*). Лобковые вши встречаются обычно у взрослых, переносятся при половом контакте. При этом не исключаются одновременные заражения сифилисом, гонореей, трихомонозом, хламидиозом и другими инфекциями, передаваемыми половым путем, включая ВИЧ. Возможно заражение через общую постель, мочалку, полотенце, что может наблюдаться у детей, но этот путь передачи встречается редко.

Таким образом, заражение педикулезом происходит при контакте с больным, когда возбудитель (вошь) переползает с одного человека на другого. Выделяя при сосании слюну в кожу, вши обусловливают ее изменения: она пигментируется, утолщается, грубеет. Зуд вызывает точечные и линейные кровянистые расчесы, которые часто подвергаются вторичному инфицированию.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание, вызванное головными вшами

Заболевание характеризуется сильным зудом в месте укуса насекомого и раздражением секрета ее слюнных желез. Наиболее часто беспокоит зуд кожи головы, особенно в области затылка и за ушными раковинами. Дети беспокойны, неусидчивы, невнимательны в школе. В результате зуда появляются расчесы, корки, могут присоединиться очаги гнойной инфекции (пиодермия). При пиодермии увеличиваются близлежащие лимфатические узлы. На месте расчесов появляются везикулы, мокнутие. В тяжелых случаях образуется колтун — склеенная экссудатом масса спутанных волос, вшей, гнид, корок.

Без лечения процесс может продолжаться неопределенно долго, постепенно больные привыкают к зуду и начинают меньше его ощущать, но при этом являются постоянным источником инфекции.

Гниды — это яйца, которые вошь откладывает на стержень волоса в месте его выхода из фолликула. Гниды прочно прикрепляются к волосам, их количество может достигать нескольких тысяч. По мере отрастания волос гниды все дальше отодвигаются от поверхности кожи. По их расположению можно рассчитать длительность болезни. Считается, что волосы растут в сутки на 0,5 мм, поэтому нахождение гниды на расстоянии 15 см от кожи означает, что заражение произошло, как минимум, 10 мес назад.

Основная локализация головного педикулеза — волосистая часть головы, но и не исключается поражение бороды, усов, бровей, ресниц и других волосистых участков.

Головная вошь не является переносчиком инфекции.

Заболевание, вызванное платяными вшами

В характерных местах укусов видны сосудистые пятна, а затем зудящие отечные папулы. При нарастании зуда появляются расчесы, вторичная пиодермия. При длительном течении болезни в указанных местах развиваются участки утолщения кожи с расчесами, шелушением, светло-коричневой или грязно-серой окраской. После лечения остаются гиперпигментированные пятна.

Заболевание, вызванное лобковыми вшами

Лобковая вошь выглядит как серо-коричневая крупинка размером 1—2 мм, которая прикрепляется к основанию волоса, ее ротовой аппарат погружен в кожу. Она сидит на одном месте несколько суток. Количество вшей обычно невелико.

Гниды прикрепляются к волосу, похожи на бело-серые узелки, количество их различно.

Излюбленные места локализации — область лобка, нижняя часть живота, бедра. Паразиты могут переползать на волосы подмышечных впадин, груди, даже бороды и усов, а также ресниц.

Болезнь характеризуется умеренным зудом, может долго не распознаваться,

28_GLAVA.qxd 04.02.05 15:30 Page 356

т.к. больные не спешат обращаться к врачу из-за стыдливости и отсутствия каких-либо серьезных жалоб. В местах укуса появляются отечные папулы, но чаще голубые или серые пятна диаметром до 1 см. Эти пятна обычно располагаются на внутренней поверхности бедер, боковых поверхностях туловища, в подмышечных впадинах. На ресницах гниды выглядят как мелкие узелки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Вошь можно увидеть невооруженным глазом или под лупой, а также обнаружить гниды-яйца, откладываемые на стержне волоса.

Дифференциальный диагноз

Вшивость головы следует исключать при обнаружении у пациента изолированной экземы или пиодермии затылочной области.

Импетиго, фурункулы и другие проявления пиодермии в поясничной области необходимо дифференцировать от вшивости кожи туловища.

Диагностика лобковой вшивости обычно не представляет затруднений. Лишь в редких случаях, когда «голубые пятна» принимают красноватый оттенок, они могут напоминать затухающую сифилитическую розеолу.

Общие принципы лечения

Основным действующим веществом наиболее часто применяемых ЛС является **перметрин** — нейротоксический яд для насекомых, нарушающих катионный обмен мембран нервных клеток.

Перметрин выпускается под разными коммерческими названиями в виде аэрозоля или р-ра. Также применяются комбинированные препараты, содержащие в своем составе несколько активных веществ.

Перметрин в виде 5% р-ра в ампулах по 2 мл или флаконах по 24 мл. В 1 ампулу добавляют 30 мл воды для получения водной эмульсии, которую наносят тампоном на увлажненные волосы. Через 20 мин препарат смывают теплой проточной водой с мылом (или шампунем).

Аэрозольный препарат однократно распыляют на кожу головы, на всю длину волос или на кожу лобка. Через 10 мин голову моют обычным шампунем и вычесывают мертвых паразитов. Для вычесывания гнид применяется частый гребень, который смачивают уксусом, способствующим легкому отделению гнид от волос.

Для лечения лобкового педикулеза аэрозоль наносят однократно на волосистую часть лобковой зоны. Через 30 мин обработанные участки тела моют с мылом и ополаскивают водой.

Для лечения головного педикулеза эффективен комбинированный аэрозольный препарат, содержащий 3 активных компонента: перметрин, малатион, пиперонил бутоксид. Пиперонила бутоксид блокирует защитные ферменты, выделяемые насекомыми, усиливает действие перметрина. Малатион — органофосфорный инсектицид. Снижает высвобождение холинэстеразы на уровне двигательных нервов насекомого. Применяют для лечения педикулеза волосистой части головы (уничтожение вшей и гнид).

Однократно распыляют на кожу головы и на всю длину волос. Через 10 мин тщательно промывают голову шампунем. Для вычесывания гнид применяют частый гребень.

Противопоказания: дети до 2,5 лет, бронхиальная астма.

Препарат применяется для обработки текстильных изделий, с которыми контактировал больной.

Комбинированный препарат, включающий перметрин, антисептик-детергент, касторовое масло, спирт и воду, втирают в корни волос с помощью ватного тампона и обильно увлажняют р-ром волосы. После обработки голову покрывают косынкой. Через 40 мин препарат смывают теплой водой с применением шампуня. Волосы расчесывают для удаления погибших вшей.

28_GLAVA.qxd 04.02.05 15:30 Page 357

Для лечения лобкового педикулеза применяют комбинированный аэрозольный препарат, содержащий 2 активных компонента: пиретрума экстракт, пиперонил бутоксид. Содержит натуральные пиретрины. Пиперонила бутоксид блокирует защитные ферменты, выделяемые насекомыми, усиливает действие перетрина. Однократно наносится на волосистую область лобка, через 30 мин смывается мылом и тщательно промывается водой.

Для уничтожения платяных вшей нательное, постельное белье замачивают в **водной эмульсии перметрина** в течение 40 мин. Для этого к 40 мл концентрата (имеются флаконы по 24 мл) добавляют 960 мл воды. После дезинсекции белье тщательно прополаскивают и замачивают на сутки в р-ре кальцинированной соды (1 ст. л. на 1 л воды), после чего стирают обычным способом.

Для дезинсекции одежды, постельных принадлежностей (за исключением подушек) и прочих вещей их орошают водной эмульсией в той же концентрации (40 мл концентрата плюс 960 мл воды) с помощью распылителей (типа «Квазар» или «Росинка»). С особой тщательностью обрабатывают места обитания насекомых: воротники, пояса, швы, складки. Обработанными вещами пользуются только после их просушивания и проветривания.

20% концентрат перметрина предназначен для борьбы с головными, лобковыми и платяными вшами. Применяется в дозе 10 мл на 1 л воды. Выпускается во флаконах по 0,5—1,5 л. Способ применения аналогичен способу применения 5% р-ра.

Перметрин в виде аэрозоля для дезинсекции одежды и постельных принадлежностей больных педикулезом. Содержание флакона емкостью 200 мл распыляют по всей поверхности изделий, не подлежащих кипячению или замачиванию. Одеяла, подушки, матрацы и одежду подвергают двусторонней обработке. При его использовании не требуется последующей стирки обработанных вещей.

Для дезинсекции помещений (пол, мебель, носилки, дверные ручки), где находился больной педикулезом, применяют орошение при помощи ручных распылителей или протирание смоченной ветошью **р-ром перметрина**, для чего к 10 мл 20% концентрата добавляют 990 мл воды.

Для обработки вещей и мебели применяют комбинированный аэрозольный препарат, содержащий 2 активных компонента: эсдепалетрин, пиперонил бутоксид. С расстояния 30—40 см наносят препарат на всю площадь обрабатываемых вещей, не подлежащих кипячению и стирке. Использование одного баллона весом 125 г позволяет обработать комплект вещей 2—3 человек или 9 $м^2$ обрабатываемой поверхности в помещении. Не оставляет пятен на тканях, не требует последующей стирки обработанных вещей.

Оценка эффективности лечения

При адекватном лечении и строгом выполнении всех гигиенических мероприятий по дезисекции эффект обычно наступает на следующий день. Сохранение зуда или обнаружение живых вшей требует повторной обработки через 7 дней.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Попадание ЛС на слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости, мочеполовых путей вызывает их жжение и раздражение. Указания на гиперчувствительность пациента к хризантемам и другим пиретроидам является противопоказанием к назначению ЛС этой группы.

Литература

1. *Федоровская Р.Ф., Рассказов Н.И. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина. В 4 т. М., 1995; 1: 479—481.*
2. *Чистякова И.А. Современные методы терапии и профилактики педикулеза. Consilium provisorum. 2001; 3: 30—32.*

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 358

Глава 29. Пиодермии

Указатель описаний ЛС

Алкилирующие ЛС
Проспидия хлорид
Антибактериальные ЛС
Азитромицин
Зитролид 660
Сумамед 750
Хемомицин 774
Ампициллин
Бензатина бензилпенициллин
Экстенциллин 792
Бензилпенициллин
Доксициклин
Медомицин 701
Линкомицин
Оксациллин
Олеандомицин
Офлоксацин
Заноцин 659
Заноцин ОД 659
Таривид 755
Спирамицин
Ровамицин 741
Тетрациклин
Хлорамфеникол
Ципрофлоксацин
Медоциприн 703
Цифран ОД 790
Эритромицин
Антисептические ЛС
Борная кислота /фенол/резорцинол/ацетон/ фуксин основной/этанол[1]
Бриллиантовый зеленый
Ихтаммол
Калия перманганат
Метилтиониния хлорид[2]
Резорцинол/салициловая кислота
Глюкокортикоиды
Преднизолон 732
Иммуномодуляторы
Анатоксин стафилококковый
Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота[3]
Пептид, получаемый из культуры клеток костного мозга млекопитающих[4]
Стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицет[5]

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Фукорцин.
[2] ЛС, зарегистрированное в РФ: Метиленовый синий.
[3] ЛС, зарегистрированные в РФ: Т-активин, Тималин, Тимозин, Тимулин, Тимусамин.
[4] ЛС, зарегистрированное в РФ: Миелопид.
[5] ЛС, зарегистрированное в РФ: Актинолизат.

Пиодермии (гнойничковые заболевания кожи) представляют собой группу дерматозов, в основе которых лежит гнойное воспаление кожи и ее придатков, а также подкожной жировой клетчатки.

Эпидемиология

На долю пиодермий приходится 1/3 всех случаев заболеваний кожи. Способствует развитию пиодермии наличие эндокринопатии (сахарный диабет), иммунодефицита, белковое голодание, несоблюдение правил личной гигиены, антисанитарные условия жизни.

Классификация

В зависимости от возбудителя и глубины расположения пустул пиодермии подразделяют:

- на **стафилодермии (стафилококковые пиодермии):**
  - — поверхностные (остиофолликулит, фолликулит, сикоз, пузырчатка эпидемическая новорожденных);
  - — глубокие (фурункул, карбункул, гидраденит);
- **стрептодермии (стрептококковые пиодермии):**
  - — поверхностные (фликтена, стрептококковое импетиго, заеда, панариций, простой лишай);
  - — глубокие (эктима);
- **стрептостафилодермии (смешанные пиодермии):**
  - — поверхностные (вульгарное импетиго);
  - — глубокие (хроническая язвенная пиодермия, хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия, шанкриформная пиодермия, угри молниеносные, гангренозная пиодермия, гангрена полового члена и мошонки, вегетирующий пиостоматит).

Этиология

Наиболее частым возбудителем пиодермии (около 80—90% больных) служит стафилококк *(Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis)*; примерно в 10—15% случаев выявляется смешанная инфекция (стафилококк в сочетании со стрептококком, синегнойной палочкой, кишечной палочкой, протеем и другими микроорганизмами).

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 359

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — пиодермии

ФАКТОРЫ РИСКА

Экзогенные
- Микротравмы
- Мацерация эпидермиса
- Загрязнение кожи
- Повышенное потоотделение
- Смещение pH в щелочную сторону
- Переохлаждение, перегревание

Эндогенные
- Эндокринопатии (сахарный диабет)
- Нарушение иммунитета
- Гипогаммаглобулинемия
- Недостаточное поступление белков
- Тяжелые соматические заболевания
- Переутомление
- Гиповитаминоз
- Хронические интоксикации
- Персистирующие очаги стафилококковой инфекции

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Стафилодермии
- **Остиофолликулит** (импетиго Бокхарта): пустула, пронизанная волосом, в области бороды и усов, на лице, груди, конечностях
- **Фолликулит**: пустулы на тыле кистей и предплечий, бедрах
- **Сикоз вульгарный**: рецидивирующий фолликулит в области бороды и усов
- **Эпидемическая пузырчатка новорожденных:**
  — диссеминированные пузырные высыпания
  — повышение температуры
  — ладони и подошвы интактны
- **Фурункул:**
  — гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула
  — «некротический стержень»
  — при слиянии образуется карбункул
  — после вскрытия — язва
- **Гидраденит**: гнойное воспаление апокриновых желез

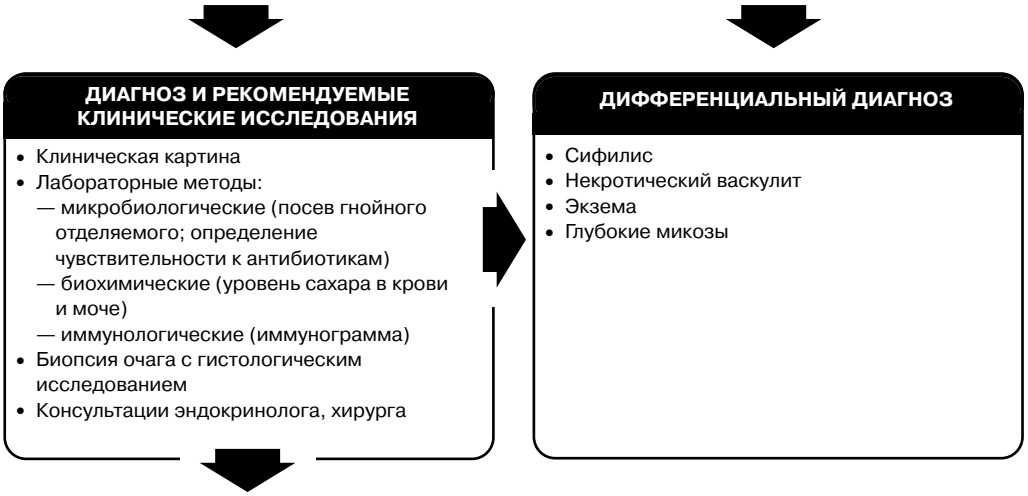
Стрептодермии
- **Импетиго стрептококковое (фликтена)**: поверхностные плоские пустулы
- **Буллезное импетиго**: пузырные высыпания с гнойным содержимым на эритематозном фоне
- **Околоногтевой панариций**: фликтена вокруг ногтевой пластинки
- **Заеда**: фликтены в углах рта
- **Простой лишай**: белесовато-эритематозные пятна с чешуйками
- **Эктима вульгарная:**
  — образование глубокой язвы
  — фактор риска — иммунодефицит

Стрептостафилодермии
- **Стрептостафилококковое импетиго (стрептодермия язвенная):**
  — диссеминированные фликтены на эритематозном фоне
  — осложняет зудящие кожные заболевания
- **Хроническая язвенная вегетирующая пиодермия:**
  — язвенные образования неправильной формы
  — тяжелый вариант — гангренозная пиодермия
- **Гангрена полового члена и мошонки (молниеносная гангрена Фурнье):**
  — отек полового члена и мошонки
  — затем очаги поверхностного некроза
  — повышение температуры тела
  — высокая смертность
- **Угри молниеносные**:
  — диссеминированные пустулезные высыпания
  — отсутствуют камедоны и высыпания в области лица
- **Шанкриформная пиодермия**: язва, напоминающая твердый шанкр
- **Вегетирующий пиостоматит:**
  — вегетации
  — везикулы
  — пустулы на воспаленной слизистой оболочке полости рта

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов на с. 360

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 360

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов



Патогенез

К экзогенным факторам, способствующим развитию пиодермии и ее рецидивов, относятся нарушения целостности эпидермиса (микротравмы, мацерация), загрязнение кожи, повышенное потоотделение, смещение pH в щелочную сторону, переохлаждение, перегревание. **К эндогенным факторам** относятся различные эндокринопатии, и прежде всего нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), нарушение специфического и неспецифического иммунитета, гипогаммаглобулинемия, недостаточное поступление белков в организм, наличие тяжелых соматических заболеваний, умственное переутомление, гиповитаминоз, хронические интоксикации, наличие персистирующих очагов стафилококковой инфекции в различных органах и тканях.

Клинические признаки и симптомы

Стафилодермии

Остиофолликулит (импетиго Бокхарта, стафилококковое импетиго) характеризуется появлением остроконечной желтовато-белой пустулы размером с булавочную головку, пронизанной волосом. Она возникает в результате воспаления устья волосяного фолликула. Наиболее частая локализация на лице, в области бороды и усов, груди, на конечностях. На 3—4 сут пустула ссыхается с образованием желтоватой корки, после отпадения которой остается незначительная пигментация.

Фолликулит представляет собой воспаление волосяного фолликула с образованием небольшой пустулы, наполненной желтовато-зеленым содержимым, разме-

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 361

ром от булавочной головки до чечевицы, в основании которой определяется конусовидный инфильтрат. Через 5—7 сут пустула ссыхается с образованием желтоватой корки. Фолликулит, возникающий в результате длительного загрязнения кожи горюче-смазочными материалами, получил названия «масляных угрей». Пустулы локализуются на тыльной поверхности кистей и предплечий, бедрах.

Сикоз вульгарный (сикоз стафилококковый, сикоз непаразитарный) представляет собой рецидивирующий фолликулит с локализацией в области бороды и усов.

Эпидемическая пузырчатка новорожденных характеризуется появлением диссеминированных пузырных высыпаний с мутным содержимым. Интактными остаются области ладоней и подошв. Заболевание протекает с повышением температуры тела. Заражение новорожденных происходит от матерей и медицинских работников, страдающих пиодермией.

Фурункул характеризуется гнойно-некротическим воспалением волосяного фолликула и окружающих тканей с образованием конусовидной пустулы с некротической вершиной («некротический стержень») и зоной воспаленной, припухшей, отечной, болезненной при пальпации кожи вокруг. При слиянии нескольких фурункулов в единый конгломерат образуется **карбункул**, представляющий собой обширный и болезненный инфильтрат, на поверхности которого имеется несколько пустул. После вскрытия этих пустул формируется глубокий некроз подлежащих тканей с образованием глубокой обширной язвы.

Гидраденит — гнойное воспаление апокриновых желез. В толще кожи образуются небольшие инфильтраты размером с горошину, которые постепенно увеличиваются, спаиваются между собой и с окружающими тканями, образуя сплошной болезненный воспалительный инфильтрат синюшно-багрового цвета. Через 4—5 сут появляется флуктуация, узлы вскрываются с образованием фистул и появлением гнойного отделяемого. Для заболевания характерно торпидное хроническое рецидивирующее течение.

Стрептодермии

Импетиго стрептококковое (фликтена) характеризуется образованием поверхностных плоских пустул (фликтен), которые быстро вскрываются. Гнойное содержимое ссыхается с образованием желтоватых корок, отпадающих через 3—4 сут.

При **буллезном импетиго** отмечаются пузырные высыпания, наполненные гнойным содержимым, располагающиеся на эритематозном фоне.

Околоногтевой панариций представляет собой фликтену, локализующуюся вокруг ногтевой пластинки, **заеда** — в углах рта.

При **простом лишае** отмечается поверхностное поражение кожи с образованием белесовато-эритематозных округлых пятен, на поверхности которых располагаются нежные белесоватые чешуйки. Возбудителем служит стрептококк.

Для **эктимы вульгарной** (стрептодермия язвенная) характерно образование глубокой язвы с отечными воспаленными мягкими краями и дном. Фактором риска служит иммунодефицит.

Стрептостафилодермии

Стрептостафилококковое импетиго (стрептодермия язвенная) проявляется фликтенами, располагающимися на эритематозном фоне. Содержимое фликтен ссыхается с образованием соломенно-желтых корок. Высыпания обычно диссеминированные, захватывают обширные участки кожного покрова. Стрептостафилококковое импетиго нередко осложняет зудящие кожные заболевания (экзему, чесотку, атопический дерматит и др.).

Хроническая язвенная вегетирующая пиодермия характеризуется язвенными образованиями неправильной формы с вегетациями в области краев или дна. Нередко вокруг язвы определяется застойно-розовый венчик. Характерно хроническое течение с периодическими обострениями с появлениями новых язв или серпигенизации основного язвенного образования. **Гангренозная пиодермия** представляет собой более тяжелый вариант хронической язвенной вегетирующей пиодермии и проявляется обширны-

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 362

ми язвами с участками некроза в виде черных корок.

Для **гангрены полового члена и мошонки (молниеносная гангрена Фурнье)** характерно внезапное развитие отека полового члена и мошонки на фоне повышения температуры тела. Через несколько суток появляются очаги поверхностного некроза, захватывающего всю поверхность полового члена и мошонки. Заболевание тяжелое, в прошлом смертность составляла до 30%.

Угри молниеносные представляют собой диссеминированные пустулезные высыпания на эритематозном фоне. В отличие от вульгарных угрей отсутствуют камедоны и высыпания в области лица.

Шанкриформная пиодермия характеризуется появлением язвы, напоминающей твердый шанкр.

Для **вегетирующего пиостоматита** типично появление вегетаций, везикул, пустул с гнойным отделяемым на воспаленной слизистой оболочке полости рта.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании особенностей клинической картины.

Поверхностные формы пиодермии, как правило, не требуют проведения микробиологического исследования. При хронических рецидивирующих формах необходимо использование микробиологических (посев гнойного отделяемого с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам), биохимических (определение уровня сахара в крови и моче) и иммунологических (иммунограмма) методов. В отдельных случаях при хронических формах пиодермии проводят биопсию очага поражения с последующим гистологическим исследованием. При необходимости направляют на консультацию к эндокринологу или хирургу.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с сифилисом (положительные результаты серологических исследований, обнаружение бледной трепонемы), некротическим васкулитом (наличие глубоких язв с некротическим дном), экземой (появление мокнутия, более выраженная воспалительная реакция), глубокими микозами (обнаружение возбудителя в выделениях).

Общие принципы лечения

Терапия должна быть этиопатогенетической. При поверхностных пиодермиях можно ограничиться местным лечением, при хронических, рецидивирующих и глубоких формах наряду с местным лечением проводят системную терапию.

При поверхностных формах (после вскрытия пустул, которое выполняют при необходимости):

Резорцинол/салициловая кислота, 1—2% спиртовой р-р, на очаги поражения и окружающую кожу 2—3 р/сут, 3—5 сут

+

Фукорцин на очаги поражения и окружающую кожу 2—3 р/сут, 3—5 сут ***или***

Бриллиантовый зеленый, 1% спиртовой р-р, на очаги поражения и окружающую кожу 2—3 р/сут, 3—5 сут ***или***

Калия перманганат, 0,1—0,5% р-р, на очаги поражения и окружающую кожу 2—3 р/сут, 3—5 сут ***или***

Метиленовый синий, 1% спиртовой р-р, на очаги поражения и окружающую кожу 2—3 р/сут, 3—5 сут.

При поверхностных формах в отсутствие эффекта от лечения:

Линкомицин, 2% мазь, на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***

Тетрациклин, 3% мазь, на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***

Хлорамфеникол, 1, 5 или 10% эмульсия, 2—3 р/сут, 5—10 сут ***или***

Эритромицин, 0,5% мазь, на очаги поражения 2—3 р/сут, 5—10 сут.

При глубоких или хронических, рецидивирующих формах:

Калия перманганат, 0,1—0,5% р-р, промывание язв перед наложением мазей с антибактериальными ЛС

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 363

+

Линкомицин, 2% мазь, на очаги поражения 1—2 р/сут, 7—14 сут (до 4 нед) ***или***
Тетрациклин, 3% мазь, на очаги поражения 1—2 р/сут, 7—14 сут (до 4 нед) ***или***
Хлорамфеникол, 1, 5 или 10% эмульсия, 1—2 р/сут, 7—14 сут (до 4 нед) ***или***
Эритромицин, 0,5% мазь, на очаги поражения 1—2 р/сут, 7—14 сут (до 4 нед)

+

Ихтаммол, 10% мазь, на очаги поражения 1 р/сут, 7—14 сут

+

Ампициллин в/м по 250—500 мг 4—5 р/сут, 7—14 сут ***или***
Бензатина бензилпенициллин в/м 2,4 млн ЕД 1 р/нед, 1—4 введения на курс ***или***
Бензилпенициллин в/м по 300 000 ЕД 4 р/сут, 7—14 сут ***или***
Доксициклин внутрь по 100—200 мг/сут, 7—14 сут ***или***
Линкомицин внутрь по 500 мг 3—4 р/сут, 7—14 сут ***или***
Оксациллин внутрь по 250 мг 4 р/сут, 7—14 сут ***или***
Олеандомицин внутрь по 250 мг 4 р/сут, 7—14 сут ***или***
Офлоксацин внутрь по 400 мг 2 р/сут, 7—14 сут ***или***
Ципрофлоксацин внутрь по 500 мг 2 р/сут, 7—14 сут ***или***
Эритромицин внутрь по 250 мг 4 р/сут, 7—14 сут.

При возникновении абсцессов показано их хирургическое вскрытие.

При глубоких (тяжелых) формах, а также **при хронических, рецидивирующих формах** в отсутствие эффекта от лечения:

Преднизолон внутрь 20—40 мг/сут ($^2/_3$ дозы утром и $^1/_3$ дозы днем), до достижения клинического эффекта ***или***
Проспидия хлорид в/м 100 мг 1 р/сут, до общей дозы 6 г

+

Анатоксин стафилококковый п/к начать с 0,1 мл, каждый раз дозу увеличивать на 0,1 мл, довести до 0,3 мл 3 р/нед ***или***
Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота, 0,01% р-р, п/к 1 мл 1 р/сут, всего 5—7 введений ***или***
Пептид, получаемый из культуры клеток костного мозга млекопитающих п/к 3 мг 1 р/2 сут, всего 3—5 введений ***или***
Стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицет в/м по 3 мл 2 р/нед, 5—10 инъекций на курс.

При необходимости проводят хирургическую обработку (удаление или выскабливание вегетаций и некротических тканей, рассечение свищей).

Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным в случае исчезновения поверхностных и гнойничковых элементов, рубцевания очагов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Индивидуальная непереносимость антибиотиков, развитие вторичного кандидоза в результате длительной антибиотикотерапии.

Ошибки и необоснованные значения

Этиотропная терапия без учета эндокринного и иммунного фона (при хронической пиодермии).

Прогноз

При поверхностных формах пиодермии адекватная терапия приводит к быстрому (через 3—5 сут) исчезновению очагов поражения. При остром течении глубоких пиодермий (фурункул, карбункул) выздоровление наступает через 7—14 сут. Лечение хронических язвенных пиодер-

29GLAVA.qxd 04.02.05 15:32 Page 364

мий может затягиваться на несколько месяцев и даже лет.

Литература

1. *Короткий Н.Г., Таганов А.Л., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). Под ред. Н.Г. Коротого. Тверь: Губернская медицина, 2001.*
2. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. В 2 т. М.: Медицина, 1999.*
3. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. В 2 т. М.: Медицина, 1993.*
4. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи: Протоколы ведения больных. М., 2001.*
5. *Справочник дерматолога. Под ред. В.Н. Мордовцева, Ю.К. Скрипкина. СПб.: Гиппократ, 1999.*
6. *Anderson J.R. Malignant Pyoderma. Brit. J. Dermatol. 1978; 99: 211—213.*
7. *Arnold H.M., Odom R.B., James W.D. Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. Philadelphia: Saunders Comp. 1990.*
8. *Barton L.F. Impetigo. Pediatr. Dermatol. 1987; 4: 185—187.*
9. *Curley R.K. Pyoderma Gangrenosum, treated with cyclosporin A. Brit. J. Dermatol. 1985; 113: 601–602.*
10. *Dicken C.H. Malignant pyoderma. JAAD 1985; 13: 1021—1022.*
11. *Duvic M. Staphylococcal infections and the pritus of AIDS related complex. Arch. Dermatol. 1987; 123: 1599—1601.*

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 365

Глава 30. Псориаз

Указатель описаний ЛС

Антигистаминные ЛС
Клемастин 681
Мебгидролин
Хлоропирамин

Витамины
Кальципотриол

Гепатопротекторы
Фосфолипиды эссенциальные

Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Гидрокортизона бутират
Латикорт 690
Локоид 691
Клобетазол 684
Мометазон
Элоком 794
Мометазон/салициловая кислота
Элоком С 795
Триамцинолон 758
Флуоцинолона ацетонид 771
Флутиказон

Детоксицирующие ЛС
Кальция глюконат
Магния сульфат
Натрия тиосульфат 723

Комбинированные ЛС, содержащие глюкокортикоиды
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин
Акридерм ГК 625
Тридерм 766
Бетаметазон/салициловая кислота
Акридерм СК 626
Бетаметазон/флуоцинолона ацетонид/гентамицин/салициловая кислота
Флуметазон/березовый деготь
Флуметазон/салициловая кислота

Отшелушивающие и кератопластические ЛС
Березовый деготь
Деготь каменноугольный
Нафталанская нефть
Салициловая кислота 745

Противогрибковые ЛС
Кетоконазол 678

Ретиноиды
Ацитретин

Фотосенсибилизаторы
Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин
Метоксален**

Цитостатики
Метотрексат 713
Циклоспорин 781

ЛС других групп
Дитранол**
Пиритион цинк активированный . . .732
Скин-кап 747
Пиритион цинк активированный/кетоконазол
Кето Плюс

Общие принципы лечения 369
Вульгарный псориаз 369
Экссудативный псориаз 370
Эритродермия 371
Ладонно-подошвенный псориаз 371
Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз 371
Генерализованный пустулезный псориаз 371
Псориаз складок 371
Каплевидный псориаз 372
Псориаз волосистой части головы 372

Псориаз — хронический рецидивирующий дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермальных клеток.

Эпидемиология

Распространенность псориаза в популяции составляет от 0,1 до 3%. Заболевание встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин.

Классификация

Псориаз подразделяют на следующие **основные формы**:
- вульгарный (обычный) псориаз;
- экссудативный псориаз;
- псориатическая эритродермия;
- артропатический псориаз;
- псориаз ладоней и подошв;
- пустулезный псориаз:
  — ограниченный ладонно-подошвенный (Бербера);
  — генерализованный (Цумбуша).

Выделяют **3 стадии заболевания**:
- прогрессирующую;
- стационарную;
- регрессирующую.

Типы псориаза:

1-й тип — встречается преимущественно у молодых людей в возрасте до 25 лет, прослеживается наследственный характер заболевания, склонность к более тяжелому течению.

2-й тип — начало заболевания в возрасте старше 50 лет, течение доброкачественное.

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 366

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

псориаз

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- **Элемент** — розово-красные папулы, возвышающиеся над уровнем кожи, с четкими границами, склонные к слиянию в бляшки, покрытые серебристо-белыми чешуйками
- **Характерные признаки заболевания:**
  - — феномен стеаринового пятна
  - — терминальная пленка
  - — точечное кровотечение
  - — псориатическое поражение ногтевых пластинок (возможно)
  - — феномен Кебнера (появление новых элементов на месте травмы)
  - — локализация высыпаний (разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, волосистая часть головы, ладони, подошвы, складки)
  - — зуд, воспаление элементов
  - — поражение суставов, других органов и систем
  - — общие проявления: лихорадка, озноб, лейкоцитоз, повышение СОЭ

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническое обследование
- Гистологическое исследование (в неясных случаях)
- Определение PASI — индекса тяжести поражения

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Себорейный дерматит
- Вторичный сифилис
- Красный плоский лишай
- Розовый лишай Жибера
- Хроническая экзема
- Красный волосяной лишай Девержи
- Парапсориаз

Эритродермическая форма

- Лимфома кожи
- Болезнь Девержи

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Противовоспалительная и дезинтоксикационная терапия

- ЛС с дезинтоксикационным и десенсибилизирующим действием.

Симптоматическая терапия (при наличии зуда)

- Антигистаминные ЛС

Подавление пролиферации и дифференцировки кератиноцитов

- Системные ретиноиды (PASI > 20, неэффективность других методов)
- Фототерапия (СФТ, UV-NB, ФХТ с пероральным приемом фотосенсибилизатора, UV(AB) без фотосенсибилизатора, БФХТ)
- Сочетание ФХТ с ретиноидами (Ре-ПУФА-терапия) и гепатопротекторами
- Цитостатики (при неэффективности других методов, злокачественном течении)
- ГКС системного действия (эритродермия, крайне тяжелые случаи)
- ЛС для местного применения:
  - — **прогрессирующая стадия**: индифферентные, увлажняющие, кератопластические мази, мази, содержащие ГКС, комбинированные мази и производные витамина D_3
  - — **стационарная и регрессирующая стадии**: мази с кератолитическим и рассасывающим действием более высокой концентрации
- Антибактериальные препараты (при наличии очага инфекции)

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 367

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. В патогенезе ведущее место занимает нарушение пролиферативной активности и дифференцировки кератиноцитов, а также иммунные нарушения.

Заболевание относят к наследственно обусловленным дерматозам, однако тип наследования не установлен.

Клинические признаки и симптомы

Вульгарный псориаз характеризуется появлением папул розово-красного цвета, возвышающихся над уровнем кожи, с четкими границами, склонных к слиянию в бляшки. Элементы покрыты серебристо-белыми чешуйками.

При поскабливании псориатических элементов определяется характерная триада последовательно появляющихся симптомов: **феномена стеаринового пятна,** характеризующегося усилением шелушения; **терминальной пленки,** возникающей после удаления чешуек; появления **точечного кровотечения**, или кровяной росы, после соскабливания терминальной пленки. Высыпания, как правило, симметричны. Излюбленная локализация: разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, волосистая часть головы, однако элементы могут локализоваться на любых участках кожного покрова. Размеры высыпаний могут варьировать от нескольких миллиметров до поражения всего кожного покрова. Субъективные ощущения либо отсутствуют, либо наблюдается умеренный зуд. Течение хроническое, рецидивирующее.

Экссудативный псориаз характеризуется выраженной воспалительной реакцией псориатических элементов. Цвет высыпаний ярко-красный, чешуйки пропитываются экссудатом, серо-желтого цвета, плотно покрывают бляшку, образуя корко-чешуйки. Высыпания сопровождаются интенсивным зудом, при появлении трещин — болезненностью.

Эритродермия является наиболее тяжелой формой псориаза. Возникает за счет постепенного прогрессирования и слияния псориатических элементов, чаще под влиянием неблагоприятных провоцирующих факторов. Весь кожный покров ярко-красного цвета, инфильтрирован, отмечается обильное шелушение. Общее состояние больного обычно ухудшается, развивается полиаденопатия, повышается температура тела. Больных беспокоят зуд, чувство жжения кожи, озноб.

Псориаз ладоней и подошв. Бляшечные элементы насыщенно-красного цвета с четкими границами, инфильтрированы, покрыты плотными чешуйками; отмечаются явления гиперкератоза, глубокие трещины.

Пустулезный псориаз. Его разновидность — **ограниченный ладонно-подошвенный псориаз (Бербера**) — характеризуется появлением пустулезных высыпаний, содержимое которых, как правило, стерильно. Пустулы диаметром 2—3 мм расположены глубоко в эпидермисе. **Генерализованный пустулезный псориаз (Цумбуша**) — наиболее тяжелая форма псориаза. Внезапно на коже туловища и конечностей возникает ярко выраженная гиперемия, на фоне которой формируются мелкие пустулы, сливающиеся между собой с образованием «гнойных озер». Сыпь имеет генерализованный характер. Общее состояние больного ухудшается, повышается температура тела до 39° С, отмечаются лихорадка, озноб, лейкоцитоз, повышение СОЭ. Заболевание носит приступообразный характер.

Клиническая характеристика стадий заболевания

Прогрессирующая стадия характеризуется ростом элементов по периферии, слиянием папул в бляшки, появлением новых элементов на месте травм и ссадин (феномен Кебнера). Элементы ярко-красного цвета, покрыты обильными серебристо-белыми чешуйками. Чешуйки покрывают поверхность бляшки не полностью, вокруг бляшек имеется воспалительный венчик эритемы периферического роста, лишенный чешуек.

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 368

В **стационарной стадии** отсутствуют новые элементы, бляшки застойно-красного цвета, с выраженной инфильтрацией и шелушением, чешуйки покрывают бляшку полностью.

Регрессирующая стадия характеризуется отсутствием шелушения, уменьшением инфильтрации и эритемы, разрешением бляшки в центре и наличием по периферии псевдоатрофического ободка.

Особенности клинических проявлений[1]

При любой форме заболевания возможно **поражение ногтевых пластинок кистей и стоп**. Ногтевые пластинки утолщаются, становятся ломкими, изменяется цвет. Характерны симптомы «наперстка», т.е. образование точечных вдавлений на ногте и подногтевых папул («масляные пятна»). Нередко наблюдается деформация ногтевых пластинок, онихогрифоз, онихолизис.

Каплевидный псориаз: в качестве провоцирующего фактора развития заболевания выступает инфекционный агент, часто стрептококковая инфекция. Появляется обильная множественная мелкопапулезная сыпь ярко-красного цвета, элементы которой покрыты серебристыми чешуйками.

Псориаз складок: элементы сыпи располагаются в местах естественных складок (паховых, подмышечных, межъягодичной, под молочными железами). Очаги ярко-красного цвета, с четкими границами и незначительной инфильтрацией; шелушение, как правило, отсутствует. Больных беспокоят зуд, появление трещин, мокнутие.

Псориаз волосистой части головы: папулезные и бляшечные элементы застойно-красного цвета, покрыты массивными корко-чешуйками. Элементы с выраженной инфильтрацией, четкими границами, нередко выступают за границы волосистой части головы на гладкую кожу. Волосы в зонах поражения не выпадают.

Поражение при псориазе других органов и систем: наиболее часто при псориазе поражаются суставы (10—15%). Описаны случаи поражения почек, печени, ЖКТ, миокарда. Однако все клинические проявления носят неспецифический характер.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов клинического обследования при выявлении **характерных признаков заболевания**:

- феномена стеаринового пятна;
- терминальной пленки;
- точечного кровотечения;
- псориатического поражения ногтевых пластинок;
- феномена Кебнера (появления новых псориатических элементов на месте травмы);
- типичной локализации высыпаний.

В неясных случаях показано **гистологическое исследование**.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику псориаза следует проводить:

- с себорейным дерматитом;
- вторичным сифилисом;
- красным плоским лишаем;
- розовым лишаем Жибера;
- хронической экземой;
- ограниченным нейродермитом;
- красным волосяным лишаем Девержи;
- парапсориазом;
- токсидермией.

Эритродермическую форму псориаза дифференцируют:

[1] Объективным показателем течения псориатического процесса является PASI — индекс тяжести поражения, который вычисляется с учетом размера пораженного участка, выраженности гиперемии, инфильтрации и шелушения высыпаний. Максимальное значение индекса PASI — 72 балла; легкая, средняя и тяжелая формы псориаза определяются числами: 0—10, 10—50, 50 и более баллов соответственно.

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 369

- с эритродермической формой лимфомы кожи;
- эритродермической формой болезни Девержи.

Общие принципы лечения

Лечение псориаза включает 3 направления:

- противовоспалительную терапию;
- симптоматическую терапию;
- подавление пролиферации и дифференцировки кератиноцитов.

Выбор лечения зависит от формы, стадии процесса, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Вульгарный псориаз

В прогрессирующей стадии заболевания лечение начинают с дезинтоксикационной и противовоспалительной терапии.

ЛС выбора:

Крахмала р-р в/в капельно по 400,0 мл/сут через день, на курс 4—5 введений

+

Кальция глюконат, 10% р-р, в/м 10,0 мл ежедневно или через день, на курс 10 введений ***или***

Натрия тиосульфат, 30% р-р, в/в 10,0 мл ежедневно или через день, на курс 10 введений.

Данные ЛС можно чередовать.

Альтернативные ЛС:

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 10,0 мл ежедневно, на курс 10 введений.

При наличии выраженного зуда применяют антигистаминные ЛС (симптоматическая терапия):

Клемастин внутрь 1 мг 2 р/сут, 10 сут ***или***

Мебгидролин внутрь 10 мг 3 р/сут, 10 сут ***или***

Хлоропирамин внутрь 25 мг 2 р/сут, 10 сут.

Системные ретиноиды назначаются при распространенных тяжелых формах псориаза со значением индекса PASI более 20 баллов или при неэффективности других методов лечения:

A *Ацитретин внутрь 10—50 мг 1 р/сут, 4—12 нед (возможна поддерживающая терапия до 6—8 мес).*

На всех стадиях заболевания эффективна **фототерапия**:

A *СФТ (терапия средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 280—320 нм) 3—5 р/нед, на курс 20—25 процедур* ***или***

A *УП УФВ-терапия (терапия узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311—313 нм) 3—5 р/нед, на курс 20—25 процедур* ***или***

A *ФХТ (терапия длинноволновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 320—400 нм в сочетании с применением фурокумариновых фотосенсибилизаторов) 3—4 р/нед, на курс 20—25 процедур* ***или***

УФАВ-терапия (сочетанная средне-длинноволновая ультрафиолетовая терапия) 5 р/нед, на курс 20—25 процедур ***или***

БФХТ (бальнеофотохимиотерапия) — терапия длинноволновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 320—400 нм) с применением фурокумариновых фотосенсибилизаторов в виде ванн, 3—4 р/нед, на курс 15—20 процедур.

В качестве **фотосенсибилизаторов** используют:

Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин внутрь 0,8 мг/кг однократно за 2 ч до облучения или 0,3% р-р местно за 20 мин до облучения ***или***

Метоксален внутрь 0,6 мг/кг однократно за 1,5—2 ч до облучения или местно в виде р-ра за 20 мин до облучения.

Эффективно применение ФХТ в сочетании с **ретиноидами** (Ре-ПУФА-терапия, **уровень доказательности А**) или **гепатопротекторами**:

Фосфолипиды эссенциальные внутрь 600 мг 3 р/сут, 30 сут или в/в 5 мл (разводят в аутокрови) ежедневно, на курс 5—10 введений.

Цитостатики показаны при неэффективности других методов терапии, тяжелом злокачественном течении псориаза:

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 370

B *Метотрексат в/м 10—30 мг 1 р/нед, 3—5 нед или внутрь 2,5 мг трехкратно с интервалом 12 ч еженедельно, 4—5 нед.*

Метотрексат применяют под контролем количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Помимо ЛС для системной терапии большое значение имеет выбор ЛС для **местного применения**, который зависит от стадии процесса.

В прогрессирующей стадии применяются индифферентные, увлажняющие, кератопластические средства и мази, содержащие ГКС:

A *Бетаметазон местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Бетаметазон/салициловая кислота местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Гидрокортизона бутират местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Клобетазол местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Мометазона фуроат местно 1 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Триамцинолон местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Флуоцинолона ацетонид местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Флутиказона пропионат местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

C *Салициловая кислота, 2% мазь, местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

Пиритион цинк активированный, 0,2% аэрозоль или 2% крем, местно 2—3 р/сут, 5 нед.

В стационарную и регрессирующую стадии используют мази с более высокой концентрацией, обладающие кератолитическим и рассасывающим действием:

C *Березовый деготь, 5—10% мазь, местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

A *Дитранол, 0,5% мазь, местно 1 р/сут на 1—2 ч (затем смывают водой)* ***или***

A *Кальципотриол, 0,005% мазь, или 0,005% р-р, или 0,005% крем, местно 2 р/сут, 4—8 нед* ***или***

C *Нафталанская нефть, 5—10% мазь, местно 2 р/сут, 2—4 нед* ***или***

C *Салициловая кислота, 2—10% мазь, местно 2 р/сут, 2—4 нед.*

Количество используемой мази или крема с кальципотриолом не должно превышать 100 г/нед в связи с возможным развитием геперкальциемии. Дитранол используется только в стационарную стадию на ограниченные бляшки.

Экссудативный псориаз

Дезинтоксикационная, противовоспалительная и симптоматическая терапия проводится по общим принципам *(см. «Вульгарный псориаз»)*.

Ретиноиды системного действия назначаются после проведения дезинтоксикационной и противовоспалительной терапии, купирования экссудативных проявлений при распространенных тяжелых формах псориаза со значением индекса PASI более 20 баллов:

A *Ацитретин внутрь 10—25 мг 1 р/сут, 4—8 нед.*

Фототерапия:

A *Ре-ПУФА-терапия с ацитретином (10—25 мг/сут) № 20—30* ***или***

A *СФТ № 20—25* ***или***

A *ФХТ № 20—30* ***или***

УФАВ № 20—25 ***или***

БФХТ № 20.

Важными для клинической практики свойствами обладает сочетание стероида и салициловой кислоты, которое реализовано в мази **Элоком С**. Мометазона фуроат 0,1% и салициловая кислота 5% обеспечивают в этой новой комбинации безопасный и быстрый клинический эффект при различных формах псориаза. По данным российских многоцентровых исследований, редукция индекса PASI за 3 недели терапии Элокомом С была в пределах 60—75%, а ДИШС уменьшился за этот срок более чем в 5 раз. Общая клиническая эффективность Элокома С в виде ремиссии, значительного улучшения и улучшения у всех больных находилась на уровне 84%.

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 371

При неэффективности других методов лечения назначают цитостатики (**уровень доказательности В**, *см. «Вульгарный псориаз»*).

Лечение ЛС для **местного применения** (и уровни доказательности схем лечения) не отличается от такового при вульгарном псориазе (за исключением дитранола, который не применяется).

Эритродермия

Дезинтоксикационная, противовоспалительная и симптоматическая терапия проводится по общим принципам *(см. «Вульгарный псориаз»)*.

Основное значение имеет терапия ЛС, подавляющими пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов:

В | *Ацитретин внутрь 10 —30 мг 1 р/сут, 6—12 нед* ***или***

В | *Метотрексат в/м 10—30 мг 1 р/нед, 3—5 нед или внутрь 2,5 мг трехкратно с интервалом 12 ч еженедельно, 4—5 нед* ***или***

В | *Циклоспорин А внутрь или в/в 2,5—5 мг/кг 1 р/сут, 6 нед.*

Фототерапия:

ФХТ № 20—30 ***или***
БФХТ № 20—25 ***или***
Ре-ПУФА-терапия с ацитретином (10—30 мг/сут) № 20—30.

В крайне тяжелых случаях возможно проведение терапии ГКС, оказывающими системное действие:

Бетаметазон (динатрия фосфат 2 мг/дипропионат 5 мг) в/м 1 раз в 7—10 дней, на курс 1—3 введения.

Местно применяют 1—2% салициловую мазь и мази, содержащие ГКС (**уровень доказательности D**, *см. «Вульгарный псориаз»*).

Ладонно-подошвенный псориаз

Ацитретин внутрь 10—35 мг 1 р/сут, 6—12 нед.

Фототерапия:

ФХТ (с пероральным или наружным использованием фотосенсибилизатора) № 20—30 ***или***
БФХТ № 15—20 ***или***
Ре-ПУФА-терапия с ацитретином (25—30 мг/сут) № 20—30.

При наличии выраженного шелушения используется:

Салициловая кислота, 2—5% мазь, местно 2 р/сут, 2—4 нед.

При интенсивном зуде, наличии экссудации, яркой гиперемии применяют мази, содержащие только ГКС *(см. «Вульгарный псориаз»)*, комбинированные мази и производные витамина D_3:

Бетаметазон/салициловая кислота местно 2 р/сут, 2—3 нед ***или***
Бетаметазон/флуоцинолона ацетонид/гентамицин/салициловая кислота местно 2 р/сут, 2—3 нед ***или***
Кальципотриол, 0,005% мазь, местно 2 р/сут, 4—8 нед ***или***
Флуметазона пивалат/березовый деготь местно 2 р/сут, 2—3 нед ***или***
Флуметазона пивалат/салициловая кислота местно 2 р/сут, 2—3 нед.

Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз

ЛС выбора:

В | *Ацитретин внутрь 10—25 мг 1 р/сут, 6—12 нед.*

Фототерапия:

Ре-ПУФА-терапия № 20—30.

Альтернативные ЛС:

В | *Метотрексат в/м 15—25 мг 1 р/нед, 3—5 нед.*

Местно применяют мази, содержащие ГКС *(см. «Вульгарный псориаз»)*.

Генерализованный пустулезный псориаз

ЛС выбора:

В | *Ацитретин внутрь 10—25 мг 1 р/сут, 4—12 нед.*

Альтернативные ЛС:

В | *Метотрексат в/м 15—25 мг 1 р/нед, 3—5 нед.*

Местно применяют индифферентные кремы и салициловую кислоту:

Салициловая кислота, 1—2% мазь, 2 р/сут, 2—4 нед.

Псориаз складок

Фототерапия:

ФХТ № 15—20 ***или***
СФТ № 20 ***или***
УП УФВ № 20 ***или***

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 372

УФАВ № 20 ***или***
БФХТ № 15.

Эффективно сочетание фототерапии с **гепатопротекторами**:

Фосфолипиды эссенциальные в/в 5 мл (разводят в аутокрови) ежедневно, на курс 5—10 введений.

Местно применяют комбинированные мази и производные витамина D_3:

Бетаметазон/клотримазол/гентамицин 2 р/сут, 2 нед ***или***
Кальципотриол, 0,005% мазь, 2 р/сут, 4—6 нед.

Каплевидный псориаз

При наличии очага инфекции показан прием **антибактериальных препаратов** (выбор ЛС и длительности терапии осуществляют с учетом характера инфекционного заболевания) **(уровень доказательности С)**.

Дезинтоксикационная, противовоспалительная и симптоматическая терапия проводится по общим принципам *(см. «Вульгарный псориаз»)*.

Фототерапия:

СФТ № 15—20 ***или***
ФХТ № 15—20 ***или***
УФАВ № 20 ***или***
УП УФВ № 20 ***или***
БФХТ № 15—20.

Местно применяют салициловую кислоту:

Салициловая кислота, 2% мазь, 2 р/сут, 2—4 нед.

Псориаз волосистой части головы

Фосфолипиды эссенциальные в/в 5 мл (разводят в аутокрови) ежедневно, на курс 5—10 введений

±

Ацитретин внутрь 25 мг 1 р/сут, 4—8 нед.

Фармакотерапию можно сочетать с **фототерапией**:

ЛФХТ — локальная ФХТ с наружным или пероральным применением фотосенсибилизатора, 3—4 р/нед, № 15—25 ***или***
СФТ № 20 ***или***
Ре-ПУФА-терапия с ацитретином № 20—25.

При выраженном зуде показаны **антигистаминные препараты** *(см. «Вульгарный псориаз»)*.

Местно применяют мази в сочетании с лосьонами, аэрозолями и шампунями:

Салициловая кислота, 2% мазь, 2 р/сут, 2—4 нед

±

Бетаметазон/салициловая кислота (500 мкг/20 мг в 1 мл), лосьон, 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения ***или***
Кальципотриол, 0,005% лосьон, 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения

±

Пиритион цинк активированный, 0,2% аэрозоль, 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения

±

Пиритион цинк активированный, 1% шампунь, 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения ***или***
Кальципотриол, 0,005% шампунь, 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения ***или***
Кетоконазол, 2% шампунь, 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения ***или***
Деготь каменноугольный, 0,5% шампунь, местно 1—2 р/сут до наступления клинического улучшения.

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения являются уменьшение или полный регресс (клиническая ремиссия) псориатических высыпаний. Значительное улучшение характеризует регресс 75% высыпаний и более. Под улучшением понимают регресс от 50 до 75% псориатических высыпаний.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ацитретина: симптомы гипервитаминоза А (сухость слизистых оболочек, хейлит, трещины углов рта, коньюнктивит, функциональное по-

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 373

вышение уровня печеночных ферментов и триглицеридов в плазме крови). Изменения носят дозозависимый и обратимый характер. При длительном приеме ацитретина (более 1 года) возможно появление болей в костях, мышцах, гиперостоз и кальциноз тканей. При приеме ацитретина у женщин детородного возраста период контрацепции должен составлять не менее 2 лет в связи с длительной кумуляцией препарата в крови и возможным тератогенным действием на плод.

Побочные эффекты метотрексата: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, желудочно-кишечные кровотечения, острая почечная недостаточность и т.д. Препарат не должен назначаться больным амбулаторно, т.к. необходим постоянный контроль за формулой крови и общим состоянием.

При длительном неконтролируемом применении мазей, содержащих ГКС, возможно развитие атрофии кожи, синдрома Иценко—Кушинга.

Ошибки и необоснованные назначения

Не рекомендуется одновременное назначение двух гепатотоксичных препаратов, например ацитретина и метотрексата.

Не рекомендуется также назначать одновременно метотрексат и циклоспорин ввиду развития выраженной иммуносупрессии.

Не рекомендуется нанесение мазей, содержащих фторированные ГКС, на лицо в связи с возможным развитием атрофии кожи.

Применение ГКС системного действия при неосложненных формах псориаза нецелесообразно в связи с временным эффектом и возможной трансформацией заболевания в тяжелые формы.

Одновременное применение тетрациклина и ацитретина приводит к повышению ВГД.

Применение фотосенсибилизаторов с последующим ультрафиолетовым облучением у больных, страдающих повышенной светочувствительностью, катарактой или раком кожи, противопоказано.

Прогноз

Относительно благоприятный. Заболевание длится годами, с обострениями и ремиссиями.

Литература

1. *Лечение больных наследственными заболеваниями кожи и псориазом. Под ред. проф. В.Н. Мордовцева, проф. Н.И. Рассказова. Астрахань, 1996; 71 с.*
2. *Руководство по кожным и венерическим болезням. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М., 1995; 2: 179.*
3. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. М., 1999; 76 с.*

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 374

Опыт применения препарата Элоком С при псориазе

Сегодня псориаз рассматривается как мультифакториальное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, многообразием клинических форм и нередко недостаточной эффективностью терапии. По данным разных авторов, псориазом страдает до 5—7% населения. Длительный хронический характер течения заболевания, во многих случаях оказывая психологическое воздействие на пациента, значительно ухудшает качество жизни.

Псориаз известен человечеству давно, но лишь в настоящее время проясняются основы его патогенеза и появляются убедительные данные о наличии специфических особенностей в функционировании иммунной системы больных. Дисбаланс в Т-системе иммунитета при псориазе в виде доминирования Т-хелперов первого типа представляет собой один из механизмов, приводящих к нарушению процессов кератинизации в псориатическом эпидермисе. Попытки фармакологической и немедикаментозной коррекции этих нарушений предпринимались и предпринимаются постоянно и с различным эффектом.

Для лечения больных распространенным псориазом традиционно применяют ПУВА-терапию, циклоспорин А, ароматические ретиноиды, плазмаферез, метотрексат и др. Однако назначение этих методов в адекватных для достижения клинической ремиссии дозах нередко ограничивается их многочисленными побочными эффектами или наличием у больных сопутствующих заболеваний.

Отдельную проблему в лечении псориаза представляет наружная терапия. Именно наружные средства оказывают непосредственное симптоматическое облегчающее воздействие на пораженную кожу больного. С давних пор самым популярным, простым и доступным наружным лечебным средством при псориазе зарекомендовала себя салициловая мазь. Салициловая кислота в небольшой концентрации от 1 до 5% обладает прекрасным отшелушивающим эффектом, а мазевая основа оказывает смягчающее воздействие на воспаленную кожу. Выбор концентрации салициловой мази зависит как от выраженности шелушения в конкретном случае, так и от стадии псориатического процесса. Однако салициловая мазь не приводит к заметному противовоспалительному действию, поэтому в настоящее время для этих целей широко используются кортикостероидные наружные препараты. Специальным анкетированием больных псориазом, проведенным французскими дерматологами, было показано, что, с точки зрения самих больных, наружные кортикостероиды стоят на первом месте среди всех терапевтических мероприятий при псориазе.

Большим достижением в совершенствовании наружной терапии псориаза явилась разработка комбинированных стероидных препаратов, содержащих салициловую кислоту. Оказывая кератолитическое действие, эти комбинированные средства позволяют одновременно получить необходимый противовоспалительный эффект, выраженность которого в большой степени зависит от класса активности и других характеристик самого кортикостероида.

Одним из последних весьма эффективных средств в линии таких комбинированных препаратов явился **Элоком С**. Существующий в форме мази Элоком С содержит хорошо зарекомендовавший себя ранее 0,1% мометазона фуроат — нефторированный глюкокортикостероид пролонгированного действия и 5% салициловую кислоту, которая, обладая кератолитическим действием, одновременно обеспечивает более быстрое проникнове-

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 375

ние мометазона в кожу, усиливая таким образом противовоспалительный эффект стероида. Достоинствами Элокома С являются, во-первых, внегеномный механизм действия самого мометазона фуроата, который вместе с отсутствием атома фтора в его молекуле значительно улучшает профиль безопасности препарата по сравнению с другими стероидами этого класса; во-вторых, пролонгированный клинический эффект этого наружного средства, который делает его весьма удобным для больного при одноразовом применении в день, что в целом повышает комплаентность терапии.

Эффективность и безопасность Элокома С при псориазе были изучены отечественными дерматологами в специальном многоцентровом исследовании в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга. Всего под многомесячным наблюдением испытателей находилось 117 больных (61 мужчина и 56 женщин), длительно страдающих бляшечной формой и генерализованной разновидностью заболевания (83% и 17% соответственно). Элоком С у подавляющего большинства больных наносили 1 р/день на все очаги поражения при ограниченных формах заболевания и максимум на 40% поверхности тела — при распространенных. Продолжительность терапии не превышала 3 недель. Эффективность лечения оценивали как клнически, так и с применением индекса PASI и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

В конце исследования индекс PASI редуцировал на 59%, ДИКЖ улучшился с исходного показателя 21,1 до 11,3 к концу 3-й недели терапии. Переносимость Элокома С всеми больными была хорошей и очень хорошей. Каких-либо побочных эффектов не наблюдалось. Четверо больных самостоятельно прекратили лечение на 1-й неделе по причине слабого, по их мнению, терапевтического эффекта. Общая клиническая эффективность в пределах от заметного улучшения до клинической ремиссии составила 83%.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют однозначно заключить, что мазь Элоком С является высокоэффективным и хорошо переносимым наружным средством, которое может быть рекомендовано как для комплексного лечения больных различными формами псориаза, так и в виде монотерапии.

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 376

Применение шампуня Кето Плюс в комплексной терапии дерматозов волосистой части головы[1]

Очень часто дерматозы в области волосистой части головы сопровождаются зудом, раздражением кожи, нарушением процесса кератинизации и отторжения погибших клеток эпидермиса, что проявляется появлением на волосистой части головы перхоти (крупных конгломератов отторгнутых чешуек). Наличие этого видимого проявления заболевания расценивается пациентами как косметический дефект и вызывает у них психоэмоциональный дискомфорт.

Терапия заболеваний, протекающих с поражением волосистой части головы (себорейный дерматит, псориаз волосистой части головы, аллергический и контактный дерматиты и др.), требует комплексного подхода, т.к. сапрофитная флора, спровоцированная наличием того или иного дерматоза, часто становится патогенной, и замыкается «порочный круг» (дерматоз вызывает размножение флоры, а она в свою очередь, перейдя порог «нормы», вызывает обострение дерматоза). Не всегда предлагаемые методы терапии удовлетворяют эстетическим требованиям пациентов.

Большое количество предлагаемых парфюмерно-косметических средств не подходит для пациентов с дерматозами волосистой части головы или пациентам с повышенной чувствительностью кожи (наличие в анамнезе атопического дерматита, крапивницы или других аллергических реакций). Применение у этой группы больных обычных шампуней против перхоти не только не дает желаемого эффекта, но и нередко приводит к обострению течения дерматоза.

Кожа человека населена большим количеством сапрофитных микроорганизмов, многие из которых являются условно-патогенными и при нарушении баланса становятся патогенными, что только усугубляет течение дерматозов волосистой части головы и выражается в повышении шелушения, зуда. К таким микроорганизмам относятся грибы рода *Malassezia (Pityrosporum)*, носителями которого является не менее 90% населения. Такие жалобы, как зуд, неприятный запах, быстрое «ожиривание» волос, появление на волосах крупных конгломератов желтоватых чешуек, а на коже — желтоватых корочек, при себорейном дерматите во многом обусловлено размножением грибов рода *Malassezia.*

Клиническая картина дерматозов волосистой части головы сходна, практически всех больных беспокоит зуд разной интенсивности, однако имеются отличия в цвете, размере и локализации чешуек. Так, при простом отрубевидном шелушении головы характерно скопление на скальпе беловатых или сероватых мелких чешуек, располагающихся диффузно или на более или менее ограниченных участках, при себорейном дерматите волосы жирные, утолщенные, имеют неприятный запах, на коже головы обнаруживаются плотно прикрепленные к коже желтоватого цвета корочки и чешуйки, при псориазе волосистой части головы наблюдаются высыпания с нечеткими границами, желтоватым шелушением, без выраженного воспаления, псориатическая триада при данной локализации высыпаний выражена слабо.

Применение шампуней, содержащих деготь и отшелушивающие средства, не дает быстрый и устойчивый эффект, осо-

[1] Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Добриян З.Ф. КВД № 15, г. Москва.

G-30.qxd 04.02.05 15:33 Page 377

бенно при длительно протекающем процессе, т.к. устранение проявлений дерматоза (инфильтрации, отека, шелушения, эритемы) не всегда приводит к быстрому устранению ставшей патогенной флоры. И при отмене или смене шампуня процесс возникает вновь.

Наиболее эффективным является применение шампуней, содержащих антимикотик, оказывающий воздействие на липофильные грибы.

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов, из них 39 взрослых в возрасте от 17 до 47 лет (21 — с диагнозом себорейный дерматит, 11 — псориаз волосистой части головы, 7 — разноцветный лишай) и 11 детей в возрасте от 7 до 16 лет (4 — себорейный дерматит, 7 — псориаз волосистой части головы). Все пациенты неоднократно пользовались разными предлагаемыми рекламой препаратами с целью избавиться от перхоти без видимого эффекта.

Нами на фоне традиционной терапии этих дерматозов было назначено применение шампуня **Кето Плюс**, выпускаемого компанией ГЛЕНМАРК Фармасьютикалз Лтд.

Небольшое количество шампуня наносилось на влажные волосы и растиралось до образования пены, после экспозиции в течение 3—5 мин шампунь тщательно смывался. Шампунь применялся 2 р/нед в течение 4 нед. Все пациенты отметили исчезновение зуда после 1-й недели терапии, улучшение, выражавшееся в значительном уменьшении шелушения после 2-й недели терапии, а к концу курса только у пациентов с псориазом волосистой части головы отмечалось незначительное шелушение.

Антимикотики кетоконазол 2% и цинк пиритион 1%, входящие в состав шампуня Кето Плюс, имеют разный механизм действия на клетку гриба, в связи с чем кумулятивный эффект и взаимное потенцирование повышают эффективность лечения, а входящий в состав шампуня кокобетаин предотвращает появление сухости кожи, поддерживает структуру волос и придает им эластичность и блеск.

Шампунь не обладает раздражающим действием, не имеет противопоказаний, за исключением наличия повышенной чувствительности пациента к его активным веществам, ни у кого из наших пациентов не было каких-либо побочных реакций при его применении.

Шампунь Кето Плюс можно применять в комплексной терапии с мазями, кремами и лосьонами, содержащими глюкокортикостероиды, что немаловажно при назначении его пациентам с псориазом волосистой части головы.

В период ремиссии в качестве профилактики мы рекомендовали пациентам применять шампунь Кето Плюс 1 р/нед курсами по 8 нед, это позволило в большинстве случаев увеличить ее период.

По результатам проведенной нами работы можно сделать вывод, что применение шампуня Кето Плюс в комплексной терапии дерматозов с поражением волосистой части головы позволяет быстро и эффективно купировать обострение дерматоза, а также увеличить период ремиссии при назначении профилактических курсов применения шампуня.

31GLAVA.qxd 21.11.2006 13:55 Page 378

Глава 31. Псориатический артрит

Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Триамцинолон 758

НПВС
Диклофенак
Ибупрофен
Индометацин
Кетопрофен
Мелоксикам 704
Напроксен
Нимесулид
Пироксикам

Цитостатики
Метотрексат 713
Циклоспорин 781

ЛС других групп
Ауротиопрол[1]
Сульфасалазин 749

Псориатический артрит (ПА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, возникающее у больных псориазом.

Эпидемиология

Артрит возникает примерно в 8—10% случаев у больных псориазом. Чаще развивается на фоне псориатического поражения кожи, однако у 15—25% пациентов может быть первым симптомом заболевания. Отсутствует также корреляция между выраженностью суставного и кожного синдромов.

Классификация

Единой классификации ПА не существует.

Классификация клинических форм ПА (Moll J., Wright V., 1973):

- асимметричный олигоартрит;
- артрит дистальных МФС;
- симметричный ревматоидноподобный артрит;
- мутилирующий артрит;
- псориатический спондилит.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна.

Считается, что основную роль в развитии ПА играют иммунопатологические механизмы, приводящие к повреждению синовиальной мембраны и развитию воспаления. Установлены ассоциации ПА с некоторыми антигенами тканевой совместимости: HLA-B28, HLA-B27, HLA-B39, HLA-B17, HLA-B38 и т.д. Выявлено снижение общего и ионизированного кальция в сыворотке крови.

Клинические признаки и симптомы

Диагностические критерии ПА по Mathies (1974)

- Поражение дистальных МФС кистей и стоп, в частности больших пальцев стоп. Суставы болезненны, припухшие, кожа над ними синюшная или багрово-синюшная.

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Кризанол.

31GLAVA.qxd 21.11.2006 13:55 Page 379

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — псориатический артрит

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Псориаз кожи, ногтевых пластинок
- Псориаз у близких родственников
- Артрит межфаланговых суставов пальцев кистей/стоп (в т.ч. осевое поражение, «сосискообразная» деформация)
- Раннее поражение большого пальца стопы
- Разнонаправленные подвывихи пальцев рук
- Ассиметричный хронический артрит
- Багрово-синюшное окрашивание кожи
- Параллельное течение кожного и суставного синдромов
- Боль/утренняя скованность в позвоночнике > 3 мес
- Талалгия
- Отсутствие ревматоидного фактора в крови
- Акральный остеолизис
- Анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей и/или плюснефаланговых суставов
- Сакроилеит
- Синдесмофиты/паравертебральные оссификаты

Осложнения

- Злокачественная форма ПА (ЗФПА) — генерализованное поражение суставов и кожного покрова
- Высокая лихорадка
- Лейкоцитоз
- Повышение СОЭ
- Анемия
- Диспротеинемия
- Атрофия мышц
- Нередко поражение внутренних органов
- Быстрое развитие анкилозов
- Резистентность к проводимой терапии

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обязательные исследования

- Рентгенологическое исследование суставов и позвоночника
- Общий и биохимический анализ крови

Исследование показателей активности суставного синдрома

- Гемодинамических
- Болевого индекса
- Суставного индекса
- Утренней скованности
- Функциональной способности больного

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Ревматоидный артрит
- Болезнь Рейтера
- Болезнь Бехтерева
- Ревматический артрит
- Инфекционно-аллергический артрит
- Подагра

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Фармакотерапия

- НПВС
- Цитостатики
- Препараты золота
- Сульфасалазин
- Внутрисуставное введение ГКС

Физиотерапия

- Магнитотерапия
- Магнитолазеротерапия

Бальнеотерапия (при минимальной активности суставного процесса)

- Сероводородные ванны
- Радоновые ванны
- Сульфидные ванны
- Углекислые ванны

Санаторно-курортное лечение (в межрецидивный период)

- Курорты Мертвого моря
- Курорты Черноморского побережья Кавказа
- Курорты южного берега Крыма
- Курорт Нафталан

31GLAVA.qxd 21.11.2006 13:55 Page 380

- Одновременное поражение пястно-фалангового или плюсне-фалангового проксимального и дистального МФС одного и того же пальца («палец-сосиска»).
- Раннее поражение большого пальца стопы.
- Талалгия — боль в пятках.
- Наличие кожных псориатических высыпаний или псориатического поражения ногтей.
- Случаи псориаза у родственников.
- Отрицательные реакции на РФ.
- Рентгенологические проявления: остеолизис с разноосевыми смещениями костей, периостальные наложения, отсутствие околосуставного остеопороза.
- Рентгенологические признаки паравертебральных оссификаций.
- Клинические или рентгенологические признаки сакроилеита.

Диагноз ПА достоверен при наличии 3 критериев, причем среди них должны обязательно присутствовать 5-й, 6-й или 8-й критерии. При выявлении РФ для подтверждения диагноза необходимо наличие еще 2 критериев, среди них должны обязательно присутствовать 5-й и 8-й.

Диагностические критерии и критерии исключения ПА по Э.А. Агабабову и соавт. (НИИ ревматологии РАМН, 1989)

Диагностические критерии:

- псориаз:
  - — псориатические высыпания на коже (+5 баллов);
  - — псориаз ногтевых пластинок (+2 балла);
  - — псориаз кожи у близких родственников (+1 балл);
- артрит дистальных МФС пальцев кистей (+5 баллов);
- артрит трех суставов одного и того же пальца кисти (осевое поражение) (+5 баллов);
- разнонаправленные подвывихи пальцев рук (+4 балла);
- асимметричный хронический артрит (+2 балла);
- багрово-синюшное окрашивание кожи (+5 баллов);
- «сосискообразная» деформация пальцев кистей (+5 баллов);
- параллельное течение кожного и суставного синдромов (+4 балла);
- боль и утренняя скованность в любом отделе позвоночника, сохраняющаяся на протяжении 3 мес (+1 балл);
- отсутствие РФ в крови (+2 балла);
- акральный остеолизис (+5 баллов);
- анкилоз дистальных МФС кистей и/или плюснефаланговых суставов (+5 баллов);
- рентгенологические признаки сакроилеита (+2 балла);
- синдесмофиты или паравертебральные оссификаты (+4 балла).

Критерии исключения ПА:

- отсутствие псориаза (−5 баллов);
- выявление РФ в крови (−5 баллов);
- ревматоидные узелки (−5 баллов);
- тофусы (−5 баллов);
- тесная связь суставного синдрома с кишечной или урогенитальной инфекцией (−5 баллов).

При сумме баллов:

16 — ПА классический;
11—15 — ПА вероятный;
8—10 — ПА маловероятный;
7 и менее баллов — диагноз ПА отвергается.

Особой формой ПА является **злокачественная форма ПА** (ЗФПА). Обычно встречается у мужчин, чаще при пустулезном псориазе и псориатической эритродермии. Характерен системный характер течения процесса. Течение острое или подострое, развивается генерализованное поражение суставов и кожного покрова, высокая лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия, диспротеинемия, атрофия мышц, нередко поражение внутренних органов, быстрое развитие анкилозов, резистентность к проводимой терапии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные исследования:

- рентгенологическое исследование суставов и позвоночника;
- общий и биохимический анализ крови.

31GLAVA.qxd 21.11.2006 13:55 Page 381

Важное значение имеет выявление следующих **внесуставных симптомов**:
- псориатического поражения ногтевых пластинок (у 80% больных ПА);
- наличия псориаза кожи у больного или ближайших родственников;
- поражения глаз по типу коньюктивита или ирита (у 20% больных ПА).

Необходимо исследование показателей активности суставного синдрома:
- гемодинамических;
- болевого индекса;
- суставного индекса;
- утренней скованности;
- функциональной способности больного.

Показатели активности суставного синдрома:

0 степень — болей в суставах нет, гемодинамические показатели в норме;

1 степень (минимальная) — небольшие боли в суставах, скованность по утрам в течение 0,5—1,5 ч. В крови: повышение СОЭ до 20 мм/ч, количество лейкоцитов в норме, повышение α_2, γ-глобулинов, некоторое повышение показателей сиаловых кислот, фибриногена, серомукоида;

2 степень (средняя активность) — боли в суставах не только при движении, но и в покое, скованность в суставах продолжается до полудня, выраженное болевое ограничение активности в суставах. В крови: СОЭ 25—40 мм/ч, лейкоцитоз 10×10^9/л, повышение α_2, γ-глобулинов, заметно повышен уровень сиаловых кислот, фибриногена, серомукоида;

3 степень (высокая активность) — сильные боли в покое, экссудативные явления в суставах, скованность до второй половины дня, выраженное ограничение подвижности суставов, температура тела высокая. В крови: СОЭ более 40 мм/ч, лейкоцитоз до 20×10^9/л, повышение α_2, γ-глобулинов, резко увеличено содержание фибриногена, сиаловых кислот, серомукоида.

Болевой индекс:
0 баллов — болей нет;
1 балл — слабая болезненность;
2 балла — умеренно выраженная боль, из-за которой движения ограничены;
3 балла — резкая болезненность.

Воспалительный индекс:
0 баллов — экссудации в суставах нет;
2 балла — экссудация умеренная;
3 балла — экссудация резко выраженная.

Утренняя скованность:
0 баллов — нет утренней скованности;
1 балл — утренняя скованность продолжается в течение 30 мин;
2 балла — утренняя скованность продолжается в течение 3 ч;
3 балла — утренняя скованность продолжается в течение более 3 ч.

Функциональная способность больного:
А — сохранена;
В — нарушена:
- профессиональная способность сохранена;
- профессиональная способность утрачена;
- утрачена способность к самообслуживанию.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ПА проводят:
- с ревматоидным артритом;
- болезнью Рейтера;
- болезнью Бехтерева;
- ревматическим артритом;
- инфекционно-аллергическим артритом;
- подагрой.

Общие принципы лечения

- Купирование болевого синдрома.
- Купирование воспаления в суставах.
- Предотвращение развития анкилозов.
- Предотвращение рецидивов и осложнений.

Выбор терапии определяется тяжестью течения и степенью активности ПА, а также состоянием кожного покрова.

Фармакотерапия ПА:

Диклофенак внутрь после еды 75—150 мг 1 р/сут, 4—8 нед или в/м по 75 мг 1—2 р/сут, 2 нед
или

31GLAVA.qxd 21.11.2006 13:55 Page 382

Ибупрофен внутрь после еды по 200 мг 3—4 р/сут, 4—8 нед ***или***
Индометацин внутрь после еды по 25—50 мг 3 р/сут, 4—8 нед ***или***
Кетопрофен внутрь после еды 320 мг 1 р/сут, 4—8 нед ***или***
Мелоксикам внутрь после еды по 7,5 мг 1—2 р/сут, 4—8 нед ***или***
Напроксен внутрь после еды 500—1000 мг 1 р/сут, 4—8 нед ***или***
Нимесулид внутрь после еды по 100 мг 2 р/сут, 4—8 нед ***или***
Пироксикам внутрь после еды по 10 мг 2 р/сут, 4—8 нед.

Длительность основного курса лечения определяется регрессом основной клинической симптоматики. При необходимости пациент получает длительную поддерживающую терапию. НПВС, как правило, эффективны при олигоартрите или нетяжелом поражении МФС.

При наличии спондилита или сакроилеита, а также неэффективности НПВС показана терапия цитостатиками, препаратами золота и другими ЛС (базисная терапия):

Метотрексат в/м 20—30 мг 1 р/нед или внутрь по 2,5 мг трехкратно каждые 12 ч (курсовая доза 7,5 мг/нед; всего 3—6 курсов) ***или***
Циклоспорин внутрь 2,5—5 мг/кг 1 р/сут, 6 нед ***или***
Кризанол в/м по 1 мл 5% взвеси 1 раз в 5—7 сут, 10 инъекций; затем по 2 мл 5% взвеси 1 раз в 5—7 сут, 10 инъекций (курс лечения до 1,5—2 лет; возможно сочетание с НПВС) ***или***
Сульфасалазин внутрь 40 мг/кг в 2 приема, запивая 1—2% р-ром натрия гидрокарбоната, 2—6 мес.

Лечение ЛС системного действия сочетают с внутрисуставным введением ГКС:

Бетаметазона динатрия фосфат/бетаметазона дипропионат (2 мг/5 мг) внутрисуставно по 1 мл, 1 раз в 7—10 сут, 3—6 курсов ***или***
Триамцинолон внутрисуставно 40 мг 1 р/нед, 3—6 курсов.

При лечении ПА показаны также **немедикаментозные методы**, включая:

- **физиотерапию:**
  — магнитотерапия;
  — магнитолазеротерапия;
- **бальнеотерапию** (применяется при ПА с минимальной степенью активности суставного процесса)**:**
  — сероводородные ванны;
  — радоновые ванны;
  — сульфидные ванны;
  — углекислые ванны;
- **санаторно-курортное лечение** (показано в межрецидивный период):
  — курорты Мертвого моря;
  — курорты Черноморского побережья Кавказа;
  — курорты южного берега Крыма;
  — курорт Нафталан.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения свидетельствует изменение показателей активности суставного синдрома *(см. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования»)*.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты НПВС: диспептические расстройства, желудочно-кишечные кровотечения, гепатит, головные боли, поражение почек, отеки, гипертония, алопеция, агранулоцитоз, аллергические реакции.

Побочные эффекты метотрексата: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, язвенный стоматит, желудочно-кишечные кровотечения, острая почечная недостаточность. При длительном применении возможно токсическое действие препарата на печень.

Побочные эффекты сульфасалазина: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, возможны аллергические реакции (анафилактический шок, синдром Лайела, синдром Стивенса—Джонсона).

Циклоспорин нефротоксичен, поэтому при его назначении необходимо следить за артериальным давлением и уровнем креатинина в крови.

31GLAVA.qxd 21.11.2006 13:55 Page 383

Побочные эффекты кризанола: дерматиты, стоматиты, нефропатия, анемия.

Ошибки и необоснованные назначения

Не рекомендуется сочетание разных препаратов базисной терапии в связи с усилением их токсического действия.

Кризанол не следует применять одновременно с иммуносупрессивными препаратами.

Не рекомендуется сочетание метотрексата с УФО в связи с повышением фоточувствительности кожи на фоне применения данного ЛС.

Не следует применять сульфасалазин при наличии у больного аллергической реакции на сульфаниламиды.

Прогноз

Процесс нередко приводит к инвалидизации больного.

Литература

1. *Милевская С.Г., Суколин Г.И., Куклин В.Т., Торбина О.В. Псориатический артрит (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Казань. 1997; 9—12.*
2. *Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии. М., 2003; 327 с.*
3. *Maties H. Psoriatic arthritis. Acta Med. Austriaca. 1974; 1 (1): 3—12.*
4. *Moll J.M., Wright V. Psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 1973; 3 (1): 55—78.*

32_GLAVA.qxd 04.02.05 15:35 Page 384

Глава 32. Акнеформные дерматозы

Указатель описаний ЛС

Антимикробные ЛС
Бензоила пероксид 634
Базирон АС 631
Доксициклин
Медомицин 701
Кетоконазол 678
Клиндамицин
Клиндацин 683
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Тетрациклин
Фузидовая кислота
Эритромицин

ЛС, нормализующие процессы кератинизации
Адапален
Дифферин 657
Изотретиноин 662
Ретасол 737
Ретиноевая мазь 0,05% и 0,1% 738
Третиноин

Противовоспалительные ЛС
Азелаиновая кислота 622

Акнеформные дерматозы — группа заболеваний, характеризующихся наличием высыпаний, сходных с высыпаниями при угревой болезни, однако имеющих в основе другие этиологические и патогенетические механизмы.

Классификация

- Медикаментозные акне:
  — алогеновые (бромакне, хлоракне, йодакне);
  — кортикостероидные;
  — андрогеновые;
  — акне, обусловленные применением ЛС для лечения заболеваний ЩЖ;
  — допинговые акне (обусловленные применением анаболических ЛС и витаминов группы В);
  — акне, обусловленные применением цитостатиков, иммунотропных, противосудорожных, противотуберкулезных ЛС и др.
- Майорка-акне.
- Питироспоральный фолликулит.
- Вариолиформные акне.

Этиология и патогенез

Этиология **медикаментозных акне** *(см. «Классификация»)*. Причиной развития **майорки-акне** служит чрезмерное содержание жирных основ в используемых фотозащитных средствах, а также воздействие УФО. **Питироспоральный фолликулит** вызывают грибы рода *Pityrosporum ovale*. **Акне вариолиформные** (*acne necrotica*, акне оспенновидные) — редкое хроническое рецидивирующее заболевание неясной этиологии.

Клинические признаки и симптомы

Общими для акнеформных дерматитов являются следующие **клинические признаки**:
- внезапное начало в течение нескольких дней;
- часто распространенный характер высыпаний;
- нетипичная локализация;
- необычный для угревой болезни возраст;
- наличие мономорфных высыпаний (папул или папулопустул), которые находятся на одной стадии развития.

32_GLAVA.qxd 04.02.05 15:35 Page 385

Медикаментозные акне характеризуются внезапным появлением распространенных мономорфных высыпаний, локализующихся преимущественно на коже дистальных отделов конечностей. Заболевание обычно начинается в постпубертатном периоде. После отмены ЛС, ставших причиной появления высыпаний, они самопроизвольно исчезают.

Для **майорки-акне** характерно наличие однородных плоских фолликулярных папул, которые появляются летом и регрессируют зимой.

Для **питироспорального фолликулита** характерна зудящая мономорфная папулезная сыпь с умеренно выраженным шелушением. Обычная локализация — спина и плечи, реже шея и лицо. От обыкновенных угрей отличается отсутствием комедонов.

Акне вариолиформные клинически проявляются наличием фолликулярных, везикулезно-пустулезных, зудящих высыпаний, располагающихся на волосистой части головы и в пограничной зоне по краю роста волос. После вскрытия пустул на их месте формируются эрозия, покрывающаяся геморрагической коркой. Заживление происходит с образованием рубчиков, которые приобретают вариолиформный характер.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании характерной клинической картины и результатов лабораторных исследований.

Обязательные лабораторные исследования:

- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, триглицериды, АЛТ, АСТ, холестерин, щелочная фосфотаза, креатинин, глюкоза).

Дополнительные лабораторные исследования:

- исследование гормонального статуса у женщин при наличии клинических признаков гиперандрогенемии (ФСГ, ЛГ, свободная фракция тестостерона и др.);
- выделение и идентификация микробной флоры кожи с определением ее чувствительности к антибиотикам;
- бактериологическое исследование кала;
- общий анализ крови;
- КСР.

Дифференциальный диагноз

Воспалительные формы акнеформных дерматозов необходимо дифференцировать с угревой болезнью, периоральным дерматитом, розовыми угрями (*acne rosacea*). При наличии высыпаний на теле дифференциальную диагностику проводят с папулезным сифилидом.

Общие принципы лечения

При медикаментозном акне (в т.ч. стероидном акне) показана отмена ЛС, вызвавшего развитие заболевания. При невозможности отмены препарата назначают:

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут, 10—14 сут

+

Адапален местно 1 р/сут, 3—6 мес ***или***
Изотретиноин местно в вечернее время 1 р/сут, 3—6 мес ***или***
Азелаиновая кислота местно 1—2 р/сут, 3—6 мес (возможно постоянное применение)

+

Бензоила пероксид, 2,5—10% р-р, локально на воспалительные элементы 1—4 р/сут, 8—12 нед.

Основной акцент должен быть сделан на проведении терапии ЛС для местного применения, т.к. на фоне приема антибактериальных средств возможно их взаимодействие с ЛС, вызвавшими развитие заболевания. **При майорке-акне** необходимо избегать пребывания на солнце и применения жиросодержащих фотозащитных средств. Кроме того, назначают:

Изотретиноин местно в вечернее время 1 р/сут, 3—6 мес ***или***
Третиноин в низких концентрациях (0,025%) ***или***

32_GLAVA.qxd 04.02.05 15:35 Page 386

Бензоила пероксид, 2,5—10% р-р, локально на воспалительные элементы 1—4 р/сут, 8—12 нед.

При наличии выраженного воспаления добавляют антибактериальные ЛС для системного применения:

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут, 3—4 нед ***или***
Тетрациклин внутрь по 500 мг 2 р/сут, 3—4 нед.

При питироспоральном фолликулите рекомендуют мытье головы шампунем, содержащим кетоконазол. Кроме того, применяют:

Кетоконазол 200 мг 1 р/сут, 10 сут
+
Клотримазол, 2% крем, местно 2 р/сут, 14—21 сут.

При вариолиформном акне:

Тетрациклин внутрь по 500 мг 2 р/сут, 2—3 мес ***или***
Эритромицин по 500 мг 2 р/сут, 2—3 мес
+
Клиндамицин, 1% гель, местно, 2 р/сут, 2—3 мес ***или***
Эритромицин, 1—5% р-р, местно в виде примочек, 2 р/сут, 2—3 мес
+
Бензоила пероксид, 2,5—10% р-р, локально на воспалительные элементы 2 р/сут, до 4 мес.

При всех акнеформных дерматозах в тяжелых случаях или при неэффективности терапии другими ЛС назначают изотретиноин:

Изотретиноин внутрь 0,5—1 мг/кг (максимальная суточная доза — 60—80 мг) 1 р/сут, 2—4 нед.

В дальнейшем дозу постепенно снижают (кумулятивная доза не должна превышать 150 мг/кг). Общая продолжительность лечения составляет 4—6 мес. Перед назначением препарата и на протяжении всего лечения обязателен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, холестерин).

При наличии противопоказаний к назначению изотретиноина (беременность, период лактации, почечная и печеночная недостаточность, повышение трансаминаз) лечение проводится как при более легком течении акнеподобных заболеваний.

Дополнительные методы лечения

Физиотерапевтические методы лечения ускоряют разрешение воспалительных элементов.

К другим методам лечения относятся:

- электрокоагуляция или лазерная (с применением углекислого лазера) коагуляция элементов акне;
- криотерапия (криомассаж) 2—3 р/нед, на курс 10 процедур;
- дермабразия.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения свидетельствует полное клиническое разрешение воспалительных элементов и достижение стойкой ремиссии заболевания.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о тератогенном действии изотретиноина, которое сохраняется на протяжении всего времени приема ЛС и в течение 1 мес после окончания лечения.В случае применения азелаиновой кислоты возможно появление эритемы, жжения.

Ошибки и необоснованные назначения

Могут быть обусловлены неправильно поставленным диагнозом.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003.*
2. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999.*

G-33.qxd 04.02.05 15:36 Page 387

Глава 33. Розацеа

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС
Бензилбензоат 633
Бензоила пероксид 634
Базирон АС 631
Борная кислота
Джозамицин
Вильпрафен 640
Доксициклин
Медомицин 701
Кларитромицин
Клабакс 679
Клеримед 683
Фромилид 772
Клиндамицин
Клиндацин 683
Линкомицин
Метронидазол 717
Окситетрациклин
Орнидазол
Резорцинол
Рокситромицин
Роксид 741
Рулид 742
Тетрациклин
Фузидовая кислота
Эритромицин
Эритромицин/ацетат цинка

ЛС, нормализующие процессы кератинизации
Адапален
Дифферин 657
Изотретиноин 662
Ретасол 737
Ретиноевая мазь 0,05% и 0,1% 738

Противовоспалительные ЛС
Азелаиновая кислота 622
Цинка гиалуронат . . . . . .
Куриозин 687

Себосупрессивные ЛС
Спиронолактон
Ципротерон

Розацеа (*acne rosacea*, розовые угри, акне розовые) — хроническое, рецидивирующее заболевание кожи лица.

Эпидемиология

Заболевание чаще всего проявляется на 3—4-м десятилетии жизни; заболеваемость достигает пика у лиц 40—50 лет. Розацеа чаще встречается у женщин.

Классификация

Классическая розацеа:
- эпизодическая эритема (диатезическая розацеа);
- розацеа 1-й степени: персистирующая умеренная эритема и редкие телеангиэктазии;
- розацеа 2-й степени: персистирующая эритема, многочисленные телеангиэктазии, папулы, пустулы;
- розацеа 3-й степени: персистирующая глубокая эритема, обильные телеангиэктазии, воспалительные узлы и бляшки.

Клинические варианты розацеа:
- персистирующий отек лица;
- офтальморозацеа с блефаритом, конъюнктивитом, иритом, иридоциклитом, гипопионитом, кератитом;
- люпоидная или гранулематозная розацеа;
- стероидная розацеа;
- грамнегативная розацеа;
- конглобатная розацеа (*rosacea conglobata*);
- молниеносная розацеа (*rosacea fulminans*);
- галогенобусловленная розацеа;
- фима при розацеа: ринофима, гнатофима, метафима, отофима, блефарофима.

Этиология и патогенез

Причина возникновения розацеа неизвестна. В патогенезе заболевания ведущую роль играют сосудистые нарушения, обусловленные воздействием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов. К экзогенным причинам развития розацеа относят алиментарные факторы (алкоголь, горячие напитки, пряности), метеореологические влияния, наличие очагов сопутствующей инфекции, а также присутствие в коже клеща *Demodex folliculorum*, к эндогенным — заболевания эндокринной системы, нарушения иммунной системы и др.

G-33.qxd 04.02.05 15:36 Page 388

Начало заболевания характеризуется ливидной приливной эритемой, которая является неизменным и самым ранним из видимых симптомов розацеа. Локализация чаще ограничивается носогубной областью. Процесс смены рецидивов и ремиссий может продолжаться многие месяцы и годы. В дальнейшем на месте гиперемии появляются умеренная инфильтрация, телеангиэктазии. Эритема становится более насыщенной, с синюшным оттенком, нередко переходит на кожу лба и подбородка. Позже на фоне диффузного утолщения пораженной кожи возникают папулопустулы. В дальнейшем, вследствие хронического прогрессирующего течения, патологический процесс приводит к образованию воспалительных узлов, инфильтратов и опухолевидных разрастаний за счет прогрессирующей гиперплазии соединительной ткани и сальных желез и стойкому расширению сосудов. Эти изменения затрагивают в первую очередь нос и щеки, реже подбородок, лоб и ушные раковины.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика розацеа не представляет сложностей: диагноз устанавливается на основании клинической картины и анамнеза.

Обязательные лабораторные исследования:

- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, триглицериды, АЛТ, АСТ, холестерин, щелочная фосфотаза, креатинин, глюкоза).

Рекомендуемые лабораторные исследования:

- исследование гормонального статуса у женщин при наличии клинических признаков гиперандрогенемии (ФСГ, ЛГ, свободная фракция тестостерона и др.);
- выделение и идентификация микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам;
- бактериологическое исследование кишечной флоры;
- общий анализ крови;
- КСР.

Дифференциальный диагноз

Воспалительные формы розацеа необходимо дифференцировать с себорейным дерматитом, стафилококковой пиодермией, угревой болезнью, дискоидной красной волчанкой, кожными манифестациями дерматомиозита и карциноидного синдрома, синдромом Рандю—Ослера, периоральным дерматитом.

Общие принципы лечения

Многочисленные способы лечения розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов, стадией и клинической формой заболевания. На начальной, эритематозной, стадии предпочтение отдается местному применению сосудосуживающих ЛС. При папулезной и пустулезной стадиях розацеа местная терапия также включает мази, пасты, кремы, содержащие ЛС разных групп. Тактика лечения, направленная исключительно на купирование воспалительного процесса, недостаточна. Не менее важно предупреждение формирования новых элементов, т.к. в результате персистирующего воспаления на коже формируются стойкие косметические дефекты — телеангиэктазии, а также фимы.

Показано применение ЛС следующих групп:

- **ЛС, подавляющие микробную колонизацию:**
  - — антибактериальные ЛС для системного применения;
  - — антибактериальные ЛС для наружного применения (не обладают эффективностью системной антибиотикотерапии и могут быть использованы только в начальной стадии заболевания);
- **себосупрессивные ЛС:**
  - — системные ретиноиды (изотретиноин применяют только в тяжелых случаях розацеа);
  - — антиандрогены;
- **ЛС, нормализующие процессы кератинизации** (оказывают комедонолитическое действие; ЛС данной группы явля-

G-33.qxd 04.02.05 15:36 Page 389

ются основными для проведения противорецидивного лечения).

При классической розацеа:

Джозамицин по 500 мг 2 р/сут, до 6—8 нед ***или***
Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут (начальная доза), затем по 100 мг/сут (поддерживающая доза), общий курс до 12 нед ***или***
Кларитромицин внутрь по 150 мг 2 р/сут, до 6—8 нед ***или***
Метронидазол внутрь по 250 мг 4 р/сут, 4—6 нед (возможно до 8 нед) ***или***
Окситетрациклин внутрь по 250—500 мг 3—4 р/сут (при клиническом улучшении доза медленно снижается до поддерживающей — 250—500 мг/сут), общий курс до 12 нед ***или***
Орнидазол внутрь по 500 мг 2 р/сут, 10 сут ***или***
Рокситромицин внутрь по 150 мг 2 р/сут, до 6—8 нед ***или***
Тетрациклин внутрь по 250—500 мг 3—4 р/сут (при клиническом улучшении доза медленно снижается до поддерживающей — 250—500 мг/сут), общий курс до 12 нед ***или***
Эритромицин внутрь по 250 мг 4 р/сут, до 8—12 нед

+

Холодные примочки: 1—2% р-р борной кислоты, 1—2% р-р резорцинола, настои лекарственных трав (ромашки, череды, шалфея) 5—6 р/сут (при начальной стадии розацеа)

+

Клиндамицин, 1% гель, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Линкомицин, 3—5% мазь, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Метронидазол, 1% гель или крем, местно 2 р/сут, до 8 нед ***или***
Фузидовая кислота, 2% гель, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Эритромицин, 1—5% р-р или мазь, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Эритромицин/ацетат цинка, мазь, местно 2 р/сут, 3—5 нед

+

Адапален местно 1 р/сут, 3—6 мес ***или***
Изотретиноин, 0,2% крем, местно в вечернее время 1 р/сут, 3—6 мес

±

Азелаиновая кислота местно 1—2 р/сут, 3—6 мес (возможно постоянное применение) ***или***
Цинка гиалуронат местно 1—2 р/сут, 8—12 нед.

При тяжелых формах розацеа (*rosacea conglobata* и *rosacea fulminans*):

Изотретиноин внутрь 0,5—1 мг/кг (максимальная суточная доза — 60—80 мг) 1 р/сут, 4—6 нед.

В дальнейшем дозу постепенно снижают (кумулятивная доза не должна превышать 150 мг/кг). Общая продолжительность лечения составляет 4—6 мес. Перед назначением препарата и на протяжении всего лечения обязателен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, холестерин).

При лечении женщин возможно назначение комбинированной терапии, включающей изотретиноин и антиандрогенные ЛС:

Спиронолактон внутрь 200 мг/сут, до 6 мес (назначается женщинам после 30 лет) ***или***
Ципротерон внутрь по 10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—12 мес.

При лечении изотретиноином стойкая ремиссия ожидается через 4—6 мес от начала лечения. В случае возникновения рецидивов (тяжелые формы розацеа, недостаточная кумулятивная доза препарата, при гиперандрогенемии у женщин) необходим повторный курс в дозе не менее 50% от первоначальной.

При наличии противопоказаний к назначению изотретиноина (беременность, период лактации, почечная и печеночная недостаточность, повышение трансаминаз) лечение проводится как при классической розацеа (пустулезной форме).

При офтальморозацеа терапия проводится под наблюдением окулиста. Пероральная терапия соответствует таковой при классической розацеа. Применение изотретиноина нежелательно из-за подсушивающего эффекта ЛС.

Местно применяют глазные капли, содержащие ГКС (дексаметазон, бетаметазон) и антибактериальные ЛС (фрамицетин, грамицидин, гентамицин).

G-33.qxd 04.02.05 15:36 Page 390

Дополнительные методы лечения

Физиотерапевтические методы ускоряют разрешение воспалительных элементов розацеа; применяют также методы **деструкции телеангиэктазий**:

- электрофорез хлорохина или эпинефрина на очаги поражения ежедневно или через день, на курс 12—15 процедур (при эритемной стадии);
- криотерапия (криомассаж) 2—3 р/нед, на курс 10 процедур;
- электрокоагуляция от 20 до 100 процедур в зависимости от стадии и распространенности процесса;
- лазеротерапия.

Лечение вторичных поствоспалительных изменений кожи (гиперпигментаций, псевдоатрофий, рубцов)

Микрокристаллическая дермабразия проводится 1 р/нед, курс 5—10 процедур. Обязательными условиями являются: полное купирование воспалительного процесса на коже, защита кожи от инсоляции во время проведения и в течение 1 мес после лечения.

Методы оперативного лечения:

- хирургическое иссечение гипертрофированных тканей — применяется для лечения ринофимы;
- лазерная хирургия. Для лечения ринофимы применяется аргоновый и CO_2-лазер.

Оценка эффективности лечения

Цели лечения — полное клиническое разрешение воспалительных элементов розацеа и возможная коррекция поствоспалительных изменений, а также достижение стойкой ремиссии. При использовании традиционных методов полное разрешение воспалительных элементов происходит к 3—6-й нед от начала лечения. В этом случае больные нуждаются в проведении поддерживающей противорецидивной терапии (противовоспалительные ЛС и ЛС, нормализующие процессы кератинизации для местного применения) и подлежат диспансерному наблюдению. При лечении изотретиноином стойкая ремиссия ожидается через 4—6 мес от начала лечения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о тератогенном действии изотретиноина, которое сохраняется на протяжении всего времени приема и в течение 1 мес после окончания лечения.

В случае применения азелаиновой кислоты возможно появление эритемы, жжения.

Прием спиронолактона может вызывать нарушения менструального цикла.

Ошибки и необоснованные назначения

Антиандрогены можно применять только у женщин в случае лабораторно подтвержденной гиперандрогенемии.

Антибактериальные ЛС для наружного применения не обладают эффективностью системной антибиотикотерапии и могут быть использованы самостоятельно только на начальных стадиях розацеа; применение одного и того же препарата в течение более 3—5 нед приводит к формированию резистентности микрофлоры.

Прогноз

Течение розацеа длительное, рецидивирующее. Через несколько лет возможно самостоятельное выздоровление. У мужчин иногда развивается ринофима, которая требует хирургического вмешательства или лазеротерапии.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003.*
2. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999.*

G-34.qxd 04.02.05 15:37 Page 391

Глава 34. Угревая болезнь

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС
Бензоила пероксид 634
Базирон АС 631
Гентамицин
Джозамицин
Вильпрафен 640
Доксициклин
Медомицин 701
Клиндамицин
Клиндацин 683
Ко-тримоксазол
Линкомицин
Метронидазол 717
Спирамицин
Ровамицин 741
Фузидовая кислота
Цефотаксим
Клафоран 680
Цефабол 780
Цефтриаксон
Медаксон 700
Офрамакс 725
Цефтриабол 785
Цефуроксим
Эритромицин
Антисептики
Азелаиновая кислота 622
Цинка гиалуронат
Куриозин 687
Глюкокортикоиды
Преднизолон 732
Триамцинолон 758
Дерматотропные ЛС
Пиолизин 731
Пиолизин 731
ЛС, нормализующие процессы кератинизации
Адапален
Дифферин 657
Альфагидроксильные кислоты
Изотретиноин 662
Ретасол 737
Ретиноевая мазь 0,05% и 0,1% 738
Себосупрессивные ЛС
Ретинол 738
Видестим 640
Ретинола пальмитат 740
Ретинол/метилурацил
Редецил 737
Ретинол/эргокальциферол/альфа-токоферол
Радевит 737
Ципротерон
ЛС других групп
Спиронолактон

Угревая болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание сальных желез и волосяных фолликулов.

Эпидемиология

Заболевание чаще всего проявляется в период полового созревания. Угревая болезнь чаще встречается у мужчин.

Классификация (G. Plewing и A. Kligman, 1991):

- неонатальные угри;
- младенческие угри: конглобатные угри младенцев;
- юношеские (обыкновенные) угри: комедональные, папуло-пустулезные, конглобатные, угри индуративные, угри флегмонозные, твердый персистирующий отек лица при акне, механические угри;
- угри взрослых: локализованные на спине, тропические, постювенильные угри у женщин, постменопаузальные, синдром маскулинизации у женщин, поликистоз яичников, андролютеома беременных, избыток андрогенов у мужчин, XXV-ассоциированные конглобатные, допинговые, тестостерон-индуцированнные молниеносные угри у чрезвычайно высоких подростков мужского пола;
- контактные угри: косметические, угри обыкновенные на помаду, угри, обусловленные воздействием соединений хлора, жирные и смоляные угри;
- комедональные угри вследствие воздействия физических факторов: единичные комедоны (болезнь Фабра—Ракушо), солярные комедоны, майорка-акне, угри обыкновенные в результате ионизирующей радиации.

Данная глава посвящена проблеме юношеских (обыкновенных) угрей.

Этиология и патогенез

В развитии данного дерматоза ведущее значение имеют следующие взаимосвязанные **патогенетические факторы**:

- ретенционный гиперкератоз устья волосяного фолликула;
- гиперсекреция кожного сала;
- размножение *Propionibacterium acnes*;
- развитие перифолликулярной воспалительной реакции.

Самые первые морфологические изменения при акне связаны с формированием ретенционного гиперкера-

G-34.qxd 04.02.05 15:37 Page 392

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — угревая болезнь

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Полиморфизм высыпаний:

- комедоны (открытые и закрытые)
- папулы
- пустулы
- индуративные и узловато-кистозные элементы (тяжелое течение)
- гиперпигментации
- рубцы (псевдоатрофические, нормо- и гипертрофические)

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Анамнез (дебют в пубертатный период, после контакта с галогенами и пр.)
- Биохимический анализ крови

Рекомендуемые лабораторные исследования

- Исследование гормонального статуса у женщин (при признаках гиперандрогенемии)
- Выделение и идентификация микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам
- Бактериологическое исследование кишечной флоры
- Общий анализ крови
- КСР

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Стафилококковая пиодермия
- Периоральный дерматитит
- Розовые угри
- Папулезный сифилид

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **Фармакотерапия:**
  - — себосупрессивные ЛС: системные ретиноиды (контроль функции печени), антиандрогены
  - — ЛС, подавляющие микробную колонизацию: антибактериальные ЛС для системного/наружного применения
  - — ЛС, нормализующие процессы кератинизации (противорецидивное лечение)
  - — Противовоспалительные ЛС
  - — ГКС (преднизолон) — при тяжелой форме конглобатных угрей
- **Физиотерапия:**
  - — электрофорез с р-ром ихтиола
  - — криотерапия (криомассаж)
- **Внутриочаговое введение триамцинолона с гентамицином**
- **Аутогемотерапия** (при тяжелых формах)
- **Лечение вторичных изменений кожи** (гиперпигментаций, псевдоатрофий, рубцов):
  - — микрокристаллическая дермабразия
  - — поверхностные химические пилинги альфа-гидроксильными кислотами

G-34.qxd 04.02.05 15:37 Page 393

тоза устья фолликула. Гиперплазия и гиперсекреция сальных желез может быть обусловлена повышением уровня половых гормонов — абсолютной и относительной гиперандрогенемией.

Ретенционный гиперкератоз и избыточная продукция кожного сала приводят к формированию первичного элемента угрей — комедона, обтурирующего выводной проток сальной железы волосяного фолликула. Создавшиеся в результате этого анаэробные условия являются оптимальными для быстрого роста и размножения *P. acnes*, с жизнедеятельностью которого связывают формирование воспалительных элементов угревой сыпи. В результате хронического персистирующего воспаления на месте разрешившихся элементов угревой сыпи формируются стойкие дисхромии и рубцы.

Клинические признаки и симптомы

Характерен полиморфизм высыпаний: комедоны (открытые и закрытые), папулы, пустулы, в случае тяжелого течения — индуративные и узловато-кистозные элементы, а также гиперпигментации, рубцы (псевдоатрофические, нормо- и гипертрофические).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика не представляет сложностей: диагноз устанавливается на основании клинической картины и анамнеза (дебют заболевания в пубертатный период, после контакта с галогенами и пр.).

Обязательный спектр лабораторных исследований:

- биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, триглицериды, АЛТ, АСТ, холестерин, щелочная фосфотаза, креатинин, глюкоза).

Рекомендуемый спектр лабораторных исследований:

- исследование гормонального статуса у женщин при наличии клинических признаков гиперандрогенемии (ФСГ, ЛГ, свободная фракция тестостерона и др.);
- выделение и идентификация микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам;
- бактериологическое исследование кишечной флоры;
- общий анализ крови;
- КСР.

Дифференциальный диагноз

Воспалительные формы угревой сыпи необходимо дифференцировать со стафилококковой пиодермией, периоральным дерматититом, розовыми угрями *(acne rosacea)*.

При высыпаниях на теле дифференциальную диагностику проводят с папулезным сифилидом.

Общие принципы лечения

Достижение стойкой ремиссии возможно только при воздействии на все 4 фактора патогенеза. Тактика лечения, направленная исключительно на купирование воспалительного процесса, недостаточна. Не менее важно предупреждение формирования новых элементов, т.к. в результате персистирующего воспаления на коже формируются стойкие косметические дефекты — дисхромии, псевдоатрофии, рубцы.

Показано применение ЛС следующих групп:

- **себосупрессивные ЛС:**
  - — системные ретиноиды (изотретиноин в случае тяжелых форм угревой сыпи, ретинол при угревой сыпи легкой и средней тяжести); в процессе лечения обязателен контроль уровня печеночных ферментов в крови 1 р/мес;
  - — антиандрогены;
- **ЛС, подавляющие микробную колонизацию:**
  - — антибактериальные ЛС для системного применения (используют при множественных — более 20 диссеми-

G-34.qxd 04.02.05 15:37 Page 394

нированных папуло-пустулезных или при инфильтративных, узловато-кистозных элементах);
— антибактериальные ЛС для наружного применения не обладают эффективностью системной антибиотикотерапии и могут быть использованы самостоятельно только при папуло-пустулезной форме угревой сыпи легкой и средней степени тяжести;

- **ЛС, нормализующие процессы кератинизации,** оказывают комедонолитическое действие, устраняют условия, необходимые для размножения *P. Acnes*. ЛС данной группы являются основными для проведения противорецидивного лечения;
- **противовоспалительные ЛС.**

При комедональной форме угревой сыпи:

Ретинол внутрь по 100—300 тыс. МЕ 1 р/сут, 2—4 мес (до 6 мес)

+

Адапален местно 1 р/сут, 3—6 мес ***или***
Изотретиноин местно в вечернее время 1 р/сут, 3—6 мес.

При папулезной форме угревой сыпи:

Ретинол внутрь по 100—300 тыс. МЕ 1 р/сут, 3—4 мес (до 6 мес)

+

Азелаиновая кислота местно 1—2 р/сут, 3—6 мес (возможно постоянное применение) ***или***
Цинка гиалуронат местно 1—2 р/сут, 8—12 нед

+

Бензоила пероксид, 2,5—10% р-р, локально на воспалительные элементы 1—4 р/сут, 8—12 нед.

При пустулезной форме акне:

Джозамицин внутрь по 0,25—0,5 г 4 р/сут, 10—14 сут (возможно до 21—28 сут) ***или***
Доксициклин внутрь по 0,1 г 1—2 р/сут, 10—14 сут (возможно до 21—28 сут) ***или***
Клиндамицин внутрь по 0,15—0,3 г 4 р/сут, 10—14 сут (возможно до 21—28 сут) ***или***
Ко-тримоксазол внутрь по 480 мг 2 р/сут, 10—14 сут (возможно до 21—28 сут) ***или***
Эритромицин внутрь по 250 мг 4 р/сут, 10—14 сут (возможно до 21—28 сут)

+

Ретинол внутрь по 100—300 тыс. МЕ 1 р/сут, 3—4 мес (до 6 мес)

+

Спиронолактон внутрь 200 мг/сут, до 6 мес (назначается женщинам после 30 лет) ***или***
Ципротерон внутрь по 10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 3—12 мес

+

Клиндамицин, 1% гель, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Линкомицин, 3—5% мазь, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Метронидазол, 1% гель, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Фузидовая кислота, 2% гель, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Эритромицин, 1—5% р-р или мазь, местно 2 р/сут, 3—5 нед ***или***
Эритромицин/цинка ацетат, мазь, местно 2 р/сут, 3—5 нед

±

Адапален местно 1 р/сут, 3—6 мес ***или***
Изотретиноин местно в вечернее время 1 р/сут, 3—6 мес

±

Азелаиновая кислота местно 1—2 р/сут, 3—6 мес (возможно постоянное применение) ***или***
Цинка гиалуронат местно 1—2 р/сут, 8—12 нед.

Противовоспалительные ЛС и ЛС, нормализующие процессы кератинизации, можно использовать вместо антибактериальных ЛС для местного применения.

При индуративной, узловато-кистозной форме угревой сыпи; пустулезной форме угревой сыпи при склонности к рубцеванию:

Изотретиноин внутрь 0,5—1 мг/кг (максимальная суточная доза — 60—80 мг) 1 р/сут, 2—4 нед.

В дальнейшем дозу постепенно снижают (кумулятивная доза не должна превышать 150 мг/кг). Общая продолжитель-

G-34.qxd 04.02.05 15:37 Page 395

ность лечения составляет 4—6 мес. Перед назначением препарата и на протяжении всего лечения обязателен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, холестерин).

При тяжелой форме конглобатных угрей до применения изотретиноина целесообразно назначение антибиотиков (цефалоспоринов, гентамицина) коротким курсом и преднизолона. Такая схема лечения позволяет уменьшить выраженность воспаления в первые месяцы лечения изотретиноином:

Гентамицин в/в или в/м по 80 мг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефотаксим в/в или в/м по 1—2 г 2—3 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефтриаксон в/в или в/м 1—2 г 1 р/сут, 7—10 сут ***или***
Цефуроксим в/в или в/м по 0,75 г 3 р/сут, 7—10 сут

+

Преднизолон внутрь 30—40 мг/сут (с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 1 мес приема изотретиноина).

При лечении изотретиноином стойкая ремиссия ожидается через 4—6 мес от начала лечения. В случае возникновения рецидивов (тяжелые формы угревой сыпи, недостаточная кумулятивная доза препарата, при гиперандрогенемии у женщин) необходим повторный курс в дозе не менее 50% от первоначальной.

При наличии противопоказаний к назначению изотретиноина (беременность, период лактации, почечная и печеночная недостаточность, повышение трансаминаз) лечение проводится как при пустулезной форме угревой сыпи.

Дополнительные методы лечения

Физиотерапевтические методы ускоряют разрешение воспалительных элементов угревой сыпи:

Электрофорез с 10—30% р-ром ихтиола 2—3 р/нед, на курс 5—10 процедур ***или***
Криотерапия (криомассаж) 2—3 р/нед, на курс 10 процедур.

Внутриочаговое введение триамцинолона с 4% гентамицином (в соотношении 1:1) 1 р/нед является наиболее эффективным методом лечения узловато-кистозной формы угревой сыпи.

Аутогемотерапия рекомендуется при тяжелых формах угревой сыпи. Аутокровь из локтевой вены вводится в/м по схеме: 2,0—4,0—6,0—8,0—10,0—8,0—6,0—4,0—2,0 мл через день.

Лечение вторичных послевоспалительных изменений кожи (гиперпигментаций, псевдоатрофий, рубцов)

Микрокристаллическая дермабразия проводится 1 р/нед, курс 5—10 процедур. Обязательными условиями являются: полное купирование воспалительного процесса на коже, защита кожи от инсоляции во время проведения и в течение 1 мес после лечения.

Поверхностные химические пилинги альфагидроксильными кислотами (30—70%, pH менее 3,5).

Пациентам с вторичными послевоспалительными изменениями не рекомендуется проводить глубокие шлифовки кожи (CO_2-лазер, эрбиевый лазер, дермабразия), поскольку они нередко приводят к рецидиву угревой сыпи.

Оценка эффективности лечения

Цели лечения — полное клиническое разрешение воспалительных элементов угревой сыпи и возможная коррекция послевоспалительных изменений, а также достижение стойкой ремиссии. При использовании традиционных методов полное разрешение воспалительных элементов происходит к 3—6-й нед от начала лечения. В этом случае больные нуждаются в проведении поддерживающей противорецидивной терапии (противовоспалительные ЛС и ЛС, нормализующие процессы кератинизации, для местного применения) и подлежат диспансерному наблюдению. При лечении изотретиноином стойкая ремиссия ожидается через 4—6 мес от начала лечения.

G-34.qxd 04.02.05 15:37 Page 396

Осложнения и побочные эффекты лечения

Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о тератогенном действии изотретиноина, которое сохраняется на протяжении всего времени приема и в течение 1 мес после окончания лечения.

В случае применения азелаиновой кислоты возможно появление эритемы, жжения.

Прием спиронолактона может вызывать нарушения менструального цикла.

Ошибки и необоснованные назначения

Антиандрогены можно применять только у женщин в случае лабораторно подтвержденной гиперандрогенемии.

Антибактериальные ЛС для наружного применения не обладают эффективностью системной антибиотикотерапии и могут быть использованы самостоятельно только при папуло-пустулезной форме акне легкой и средней степени тяжести; применение одного и того же препарата в течение более 3—5 нед приводит к формированию резистентности микрофлоры.

Проведение аутогемотерапии противопоказано при заболеваниях ССС, печени, почек, активных формах туберкулеза.

Прогноз

Угревая сыпь может сохраняться до 35 лет и даже дольше.

Литература

1. *Кожные и венерические болезни. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997.*
2. *Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: Сотис, 1998.*
3. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999.*

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 397

Глава 35. Чесотка

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Сера

Противопаразитарные ЛС
Бензилбензоат 633
Перметрин 729

Комбинированные препараты
Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид
А-пар 628
Спрегаль 747

Чесотка — дерматоз, вызываемый клещом *Sarcoptes scabiei*, паразитирующим в роговом слое кожи.

Эпидемиология

Чесотка является самым распространенным паразитарным заболеванием кожи. Истинный уровень заболеваемости превышает регистрируемый показатель, т.к. при его оценке не учитываются случаи обращения больных к специалистам общей лечебной сети (терапевтам, педиатрам, гинекологам и др.), а также частнопрактикующим дерматологам. Уровень лабораторной диагностики чесотки в кожно-венерологических учреждениях недостаточен. Больные длительное время лечатся с диагнозами «пиодермия» или «аллергический дерматит».

Увеличение числа больных чесоткой обычно сопровождает войны, стихийные бедствия, социальные потрясения, что обусловлено миграцией населения, экономическим спадом, ухудшением социально-бытовых условий. Локальные войны в различных регионах России и бывших союзных республиках создали проблему беженцев, вынужденных переселенцев, увеличения числа лиц без определенного места жительства и занятости. Неконтролируемой миграции населения способствуют также коммерческие поездки в различные регионы страны и за рубеж.

Эпидемиология чесотки обусловлена облигатно антропонозным характером заболевания, постоянным типом паразитизма возбудителя и резким преобладанием прямого пути его передачи. Распределение возбудителя среди людей имеет очаговый характер, что связано с их образом жизни и поведением.

Классификация

Типы (клинические разновидности) чесотки:
- типичная;
- атипичная:
  — чесотка без ходов;
  — норвежская чесотка;
  — чесотка «чистоплотных» (чесотка «инкогнито»);
  — осложненная чесотка;
  — постскабиозная лимфоплазия;
  — псевдосаркоптоз.

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 398

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

чесотка

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗНОВИДНОСТИ

- Типичная
- Атипичная:
  - — чесотка без ходов
  - — норвежская чесотка
  - — чесотка «чистоплотных» («инкогнито»)
  - — осложненная чесотка
  - — постскабиозная лимфоплазия
  - — псевдосаркоптоз

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- **Инкубационный период:**
  - — заражение самками — отсутствует
  - — заражение личинками — до 2 нед
- **Жалобы:** зуд, усиливающийся ночью (нарушения сна, нервно-психическое возбуждение)
- **Основные симптомы:**
  - — чесоточные ходы
  - — полиморфные высыпания, расположенные вне ходов
  - — характерная локализация ходов и высыпаний

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Физикальное обследование
- Эпидемиологические данные
- Лабораторное обнаружение возбудителя
- Редко: эффект при лечении *ex juvanibus* противочесоточным препаратом
- Отсутствие эффекта от лечения антигистаминными, десенсибилизирующими, противовоспалительными ЛС

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Аллергический дерматит
- Пиодермии
- Крапивница
- Дерматоз беременных
- Кожный зуд
- Флеботодермия

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Пиодермия
- Дерматит
- Микробная экзема
- Крапивница

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Фармакотерапия

- Акарицидные препараты:
  - — санитарная обработка до и после курса лечения
  - — прием препарата в вечернее время
- Антигистаминные ЛС и мази, содержащие ГКС (при постскабиозном зуде)

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 399

Этиология и патогенез

Возбудителем чесотки является чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei.* Чесоточные клещи являются облигатными паразитами, большую часть жизни проводящими в коже хозяина и лишь в короткий период расселения ведущими эктопаразитический образ жизни на поверхности кожи.

Самка клеща прогрызает чесоточный ход и откладывает яйца (репродуктивный период). Вылупляющиеся личинки выходят на поверхность кожи, расселяются на ней и внедряются в волосяные фолликулы и под чешуйки эпидермиса; затем они превращаются во взрослые особи обоего пола. Самки и самцы нового поколения выходят на поверхность кожи, где происходит их спаривание. Цикл завершается внедрением дочерних самок в кожу, где они сразу же начинают прокладывать ходы и класть яйца.

Расселение чесоточных клещей осуществляется молодыми самками и личинками. Заражение происходит преимущественно при тесном контакте, у человека — обычно во время совместного пребывания в постели.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период в случае заражения самками отсутствует, т.к. внедрившаяся самка обычно практически сразу начинает прогрызать ход и откладывать яйца. При заражении личинками, которые могут переходить от больного к здоровому при тесном телесном контакте, инкубационный период может составлять до 2 нед.

Зуд — характерный, но субъективный симптом чесотки. Время его появления и интенсивность индивидуальны у каждого больного. Усиление зуда ночью обусловлено суточным ритмом активности возбудителя. Зуду сопутствуют нарушение сна и нервно-психическое возбуждение больного.

Основными симптомами чесотки являются:

- чесоточные ходы;
- полиморфные высыпания, расположенные вне ходов (и те и другие имеют характерную локализацию).

Чесоточные ходы имеют вид слегка возвышающихся прямых или изогнутых линий беловатого или грязно-серого цвета длиной 5—7 мм. В других случаях кожа реагирует образованием под ходами полостных элементов (везикул и пузырей) или лентикулярных папул.

Преимущественная локализация чесоточных ходов наблюдается на участках кожи с самой большой толщиной рогового слоя.

Высыпания вне чесоточных ходов обусловлены несколькими факторами: жизнедеятельностью клеща, аллергической реакцией организма на возбудителя и продукты его жизнедеятельности, присоединением пиогенной флоры. Высыпания в случае неосложненной чесотки характеризуются появлением папул, везикул, расчесов и кровянистых корок. Для папул типично фолликулярное расположение, небольшие размеры (до 2 мм), нередко наличие микровезикулы на поверхности. Папулы чаще локализуются на переднебоковой поверхности туловища, сгибательной поверхности верхних конечностей, передне-внутренной поверхности бедер и ягодицах. Везикулы обычно небольших размеров (до 3 мм), располагаются изолированно, преимущественно вблизи ходов на кистях, реже — на запястьях и стопах.

Особенности клинической картины при клинических разновидностях чесотки

При типичной чесотке высыпания локализуются на типичных местах: межпальцевых складках кистей, боковых поверхностях пальцев рук, сгибательных поверхностях лучезапястных суставов, живота, особенно вокруг пупка, молочных желез (вокруг соска), ягодиц, полового члена и мошонки.

Чесотка без ходов выявляется преимущественно при активном осмотре лиц, бывших в контакте с больными чесоткой, и характеризуется наличием единичных фолликулярных папул на туловище и ве-

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 400

зикул на кистях, чаще на боковых поверхностях пальцев и межпальцевых складках. Ходы отсутствуют.

Норвежская (корковая, крустозная) чесотка наблюдается на фоне первичных (у ВИЧ-инфицированных) и вторичных иммунодефицитных состояний на фоне длительного приема гормональных и цитостатических препаратов; при нарушении периферической чувствительности (лепра, сирингомиелия, параличи, спинная сухотка); конституциональных аномалиях ороговения кожи; у больных сенильной деменцией, болезнью Дауна, слабоумием, инфантилизмом; при системных заболеваниях. Основными симптомами заболевания являются массивные корки, чесоточные ходы, полиморфные высыпания (папулы, везикулы, пустулы) и эритродермия. Болезнь часто сопровождается вторичной пиодермией и полиаденитом. Волосы — пепельно-серого цвета, сухие, нередко отмечается алопеция. От больного иногда исходит неприятный запах квашеного теста, повышается температура тела. Норвежская чесотка очень контагиозна, вокруг пациента нередко возникают локальные эпидемии, при этом у контактных лиц развивается типичная чесотка.

Чесотка «чистоплотных», или чесотка «инкогнито», выявляется исключительно у лиц, часто моющихся в быту или по роду своей производственной деятельности (спортсмены, рабочие горячих, запыленных цехов), особенно в вечернее время. При этом большая часть популяции чесоточного клеща механически удаляется с тела больного. Клиника заболевания соответствует типичной чесотке при минимальной выраженности проявлений — чесоточные ходы единичные, всегда белесоватого цвета, фолликулярные папулы преобладают на передней поверхности тела.

Осложненная чесотка. Осложнения нередко маскируют истинную клиническую картину чесотки, приводя к диагностическим ошибкам. Наиболее распространенными являются пиодермия и дерматит, реже микробная экзема и крапивница. Пиодермия развивается как результат внедрения микробной флоры через повреждения кожи, обусловленные расчесыванием. Аллергический дерматит при чесотке в большинстве случаев обусловлен сенсибилизацией организма к клещу и продуктам его жизнедеятельности.

Постскабиозная лимфоплазия кожи представляет собой особый вариант чесоточного хода, локализующегося преимущественно на коже туловища и половых органах мужчин при распространенной чесотке.

Псевдосаркоптозом называют заболевание, возникающее у человека при заражении чесоточными клещами от животных (собаки, свиньи и др.). Для него характерен короткий инкубационный период (несколько часов), отсутствие чесоточных ходов, т.к. клещи не размножаются на несвойственном им хозяине. Клещи наносят укусы, вызывая сильный зуд. Высыпания представлены уртикарными и пруригинозными папулами, папуло-везикулами и волдырями, локализующимися преимущественно на открытых участках кожного покрова. От человека человеку заболевание не передается. При устранении источника может наступить самоизлечение.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз чесотки ставится на основании жалоб, физикального обследования и эпидемиологических данных, подтвержденных лабораторным обнаружением возбудителя.

В редких случаях диагноз ставят в случае получения положительного эффекта при лечении *ex juvanibus* одним из противочесоточных препаратов.

Проведения дополнительных исследований, как правило, не требуется.

Дифференциальный диагноз

Чесотку следует отличать от аллергического дерматита, пиодермии, крапивницы, дерматоза беременных, кожного зуда, флеботодермии.

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 401

Диагностические критерии чесотки включают: усиление зуда в вечернее и ночное время; наличие чесоточных ходов; типичную локализацию высыпаний; отсутствие эффекта от проведенного ранее лечения антигистаминными, десенсибилизирующими, противовоспалительными ЛС (в т.ч. мазями, содержащими ГКС); характерный эпидемиологический анамнез.

Общие принципы лечения

Лечение чесотки направлено на уничтожение возбудителя с помощью акарицидных препаратов. Основными требованиями к противочесоточным средствам являются: простота и надежность терапевтического эффекта, отсутствие раздражающего действия на кожу и противопоказаний к назначению, простота приготовления и применения, стабильность в процессе длительного хранения, доступность для массового использования, гигиеничность и невысокая стоимость.

Правила лечения больных чесоткой:

- лечение больных, выявленных в одном очаге, должно проводиться одновременно во избежание реинвазии;
- лечение необходимо проводить в вечернее время, что связано с ночной активностью возбудителя (при этом ЛС поступают в его кишечник при питании);
- лечение осложнений проводится одновременно с лечением чесотки;
- всем здоровым членам семьи и организованных коллективов, а также половым партнерам больного (вне очага распространения заболевания) необходимо обязательно провести однократную профилактическую обработку одним из противочесоточных препаратов для устранения возможности «пинг-понговой» инфекции;
- санитарная обработка должна проводиться до начала и по окончании курса лечения. При необходимости больной может смывать препарат каждое утро, при этом экспозиция его на коже должна быть не менее 12 ч, включая ночной период;
- смена постельного белья проводится до лечения и по окончании курса терапии;
- постскабиозный зуд после полноценной терапии расценивается как аллергическая реакция организма на убитого клеща и быстро устраняется антигистаминными ЛС и мазями, содержащими ГКС;
- длительно персистирующая постскабиозная лимфоплазия, как результат иммуно-аллергической реакции организма, не требует дополнительной специфической терапии.

Известно большое количество разнообразных **противочесоточных средств** и **способов их применения**.

ЛС выбора

Бензилбензоат, 20% суспензия В

1-й день:

- вымыться под душем теплой водой с мылом, стараясь максимально распарить кожу, вытереться полотенцем;
- 200 мл эмульсии бензилбензоата тщательно втереть в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы;
- на смазанную кожу надеть чистое нательное белье (пижаму, ночную рубашку) и сменить постельное белье.

2-й и 3-й дни:

- не мыться, не наносить ЛС, не менять нательное и постельное белье.

4-й день:

- принять душ, вымыться с мылом;
- вновь втереть ЛС;
- надеть чистое нательное белье, сменить постельное белье.

5-й день:

- смыть остатки ЛС теплой водой с мылом;
- сменить нательное и постельное белье;
- руки после обработки не мыть в течение 3 ч, в последующем втирать препарат в кожу кистей после каждого их мытья.

Перметрин, эмульсия А

1-й день:

- приготовить свежую водную эмульсию препарата, для чего $^1/_3$ содержимого флакона (8 мл 5% р-ра) смешать со 100 мл кипяченой воды комнатной температуры;

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 402

- вымыться под душем теплой водой с мылом, стараясь максимально распарить кожу, вытереться полотенцем;
- втереть свежеприготовленную эмульсию в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы. Руки после обработки не мыть в течение 3 ч, в последующем втирать ЛС в кожу кистей после каждого их мытья;
- сменить нательное и постельное белье.

2-й и 3-й дни:

- ежедневно 1 р/день втирать эмульсию в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы.

4-й день:

- смыть остатки ЛС теплой водой с мылом без растирания кожи;
- сменить нательное и постельное белье.

Комбинированный препарат эсдепалетрин/пиперонила бутоксид, аэрозоль

Пиперонила бутоксид усиливает действие эсдепалетрина. Применяется для лечения взрослых, детей и новорожденных:

- вымыться под душем теплой водой с мылом, стараясь максимально распарить кожу, вытереться полотенцем;
- аэрозоль тщательно нанести на все тело, за исключением лица и головы, опрыскивая кожу с расстояния 20—30 см от ее поверхности в направлении сверху вниз и оставить на коже на 12 ч. Особенно тщательно препарат наносить на межпальцевые промежутки, области подмышек, на все сгибы и пораженные участки;
- надеть чистое нательное белье и сменить постельное белье;
- через 12 ч, утром, тщательно вымыться с мылом под теплой проточной водой и вытереться;
- сменить нательное и постельное белье;
- лечение этим ЛС, как правило, проводится однократно, однако, исходя из длительности эмбриогенеза, целесообразно повторить процедуру через 2 дня, т.е. на 4-й день курса с расчетом воздействия на вылупившиеся личинки.

При лечении детей и новорожденных во время распыления препарата необходимо закрыть им нос и рот салфеткой; в случае смены пеленок необходимо заново обработать всю зону ягодиц. При локализации расчесов на лице их обрабатывают ватным тампоном, смоченным ЛС, не допуская попадания препарата в рот и нос.

Альтернативные ЛС

33% серная мазь простая

1-й день:

- вымыться под душем теплой водой с мылом, стараясь максимально распарить кожу, вытереться полотенцем;
- втереть мазь в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы. Руки после обработки не мыть в течение 3 ч, в последующем втирать ЛС в кожу кистей после каждого их мытья;
- сменить нательное и постельное белье.

2—5-й дни:

- ежедневно 1 р/день втирать мазь в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы и пальцы.

6-й день:

- смыть под душем с мылом остатки ЛС;
- сменить нательное и постельное белье.

Оценка эффективности лечения

При адекватном лечении клинические признаки заболевания исчезают за 2—4 сут, однако после завершения курса лечения необходим врачебный контроль в течение 2 нед, а при наличии осложнений — до их исчезновения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

У детей и больных с нежной кожей могут развиться явления дерматита и даже экзематизации в результате контакта с раздражающими кожу ЛС.

При наличии послечесоточного зуда сами пациенты, нередко не советуясь с врачом, продолжают втирать ЛС в кожу дольше рекомендованного срока, тем самым усиливая воспаление и зуд.

Попадание ЛС на слизистые оболочки вызывает жжение и раздражение.

G-35.qxd 04.02.05 15:38 Page 403

Ошибки и необоснованные назначения

Чесотка нередко принимается за аллергический дерматит. Назначенное лечение (антигистаминные ЛС и мази, содержащие ГКС) неэффективно и не прерывает цепочку заражений.

Применение противочесоточных ЛС свыше рекомендованного периода вызывает осложнения в виде дерматита.

Применение ЛС требует прекращения кормления грудью на период лечения.

У пациентов, имеющих в анамнезе указания на гиперчувствительность к хризантемам и другим растениям, содержащим пиретроиды, возможны аллергические реакции на перметрин.

Прогноз

Благоприятный. При правильном и своевременном лечении выздоровление наступает в 100% случаев.

Литература

1. *Документы по практическому применению в медицине инсектоакарицидного средства «медифокса». М., 2001.*
2. *Маркова А.М. Сравнительная оценка лечения больных чесоткой серной мазью и бензилбензоатом. Вестн. дерматол. и венерол., 1971; 10: 80—82.*
3. *Машкиллейсон А.Л. Чесотка. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей. М., 1990; 238—240.*
4. *Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Чесотка (ОСТ 91500.11.0003-2003)». М., 2003.*
5. *Потекаев Н.С., Иванов О.А., Сергеев Ю.В. Постскабиозная лимфоплазия кожи. Вестн. дерматол. и венерол., 1979; 7: 36—40.*
6. *Рассказов Н.И., Федоровская Р.Ф. Чесотка. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. М., 1999; 1: 426—436.*
7. *Соколова Т.В., Федоровская Р.Ф., Ланге А.Б. Чесотка. М.: Медицина, 1989; 174 с.*
8. *Соколова Т.В. Чесотка и крысиный клещевой дерматит (новое в этиологии, эпидемиологии, клинике, лечении и профилактике): Дис. … д.м.н. в форме науч. докл. М., 1992; 34 с.*
10. *Соколова Т.В. Чесотка. Новое в этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике (лекция). Рос. журн. кожных и венерических болезней, 2001; 1: 27—39.*
11. *Феденко Е.С. Эффективность спрегаля при чесотке. Вестн. дерматол. и венерол., 1997; 6: 60.*
12. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999; 850—857.*
13. *Чесотка: Метод. рекомендации. Сост.: А.А. Кубанова, Т.В. Соколова, А.Б. Ланге. М., 1992; 20 с.*

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 404

Глава 36. Экзема

Указатель описаний ЛС

Анилиновые красители
Бриллиантовый зеленый
Борная кислота/фенол/резорцинол/ацетон/фуксин основной/этанол[1]
Антибиотики
Азитромицин
Зитролид 660
Сумамед 750
Хемомицин 774
Ампициллин
Гентамицин
Доксициклин
Медомицин 701
Левофлоксацин
Таваник 753
Линкомицин
Неомицин
Офлоксацин
Заноцин 659
Заноцин ОД 659
Таривид 755
Тетрациклин
Цефазолин
Цефотаксим
Клафоран 680
Цефабол 780
Ципрофлоксацин
Медоциприн 703
Цифран ОД 790
Эритромицин
Антигистаминные препараты
Акривастин 623
Астемизол
Лоратадин 691
Кларотадин 680
Мебгидролин
Прометазин
Терфенадин
Фексофенадин 769
Хифенадин 775
Хлоропирамин
Ципрогептадин 789
Цитиризин 779
Эбастин
Антимикробные ЛС
Мупироцин 721
Антисептики
Резорцинол
Серебра нитрат
Глюкокортикоиды
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Гидрокортизона бутират
Латикорт 690
Локоид 691
Дексаметазон 652
Клобетазол 684
Метилпреднизолон 709
Мометазон
Элоком 794
Преднизолон 732
Триамцинолон 758
Флуоцинолона ацетонид 771
Комбинированные ЛС
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин
Акридерм ГК 625
Тридерм 766
Бетаметазон/салициловая кислота
Акридерм СК 626
Бетаметазон/фузидовая кислота
Гентамицин/бетаметазон
Целестодерм В с гарамицином
Гидрокортизон/фузидовая кислота
Окситетрациклин/гидрокортизон
Флуметазон/салициловая кислота
Флуоцинолона ацетонид/неомицин
Соли кальция
Кальция глюконат
Кальция пантотенат

[1] ЛС, зарегистрированное в РФ: Фукорцин.

Экзема представляет собой острое, реже хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся появлением полиморфной сыпи, сильным зудом и острой воспалительной реакцией, обусловленными серозным воспалением кожи.

Эпидемиология

Достоверных данных о распространенности экземы не найдено.

Классификация

Общепринятой единой классификации экземы в настоящее время не существует. Различают **истинную (идиопатическую) экзему**, **микробную** (ее вариантом служит монетовидная), **себорейную**, **детскую** и другие формы.

Этиология

Экзема формируется в результате воздействия сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов, в т.ч. нейроэндокринных, метаболических, инфекционно-аллергических, вегето-сосудистых и наследственных. Ведущая роль принадлежит наследственному фактору и вегето-сосудистым нарушениям.

Патогенез

На современном этапе ведущим патогенетическим звеном принято считать выраженные иммунные нарушения (дисгаммаглобулинемия, уменьшение числа функционально активных Т-лимфоцитов и увеличение числа В-лимфоцитов, появление в крови патологических иммунных комплексов) и изменение уровня простагландинов и циклических нуклеотидов (принимающих участие в регуляции иммунного ответа).

Клинические признаки и симптомы

Острый период при **истинной экземе** характеризуется появлением мельчайших пузырьков (микровезикул) на эритематозной и отечной коже. Быстро вскрываясь,

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 405

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

экзема

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Истинная экзема
- Полиморфная сыпь
- Сильный зуд
- Острая воспалительная реакция кожи (серозное воспаление)
- Дисгидротическая форма:
  — на боковых поверхностях пальцев, ладонях и подошвах
  — рецидивы на тех же участках
  — мучительный зуд

Микробная экзема
- Асимметричные очаги на нижних конечностях, в складках кожи, на волосистой части головы
- Паратравматическая форма: по периферии трофических язв, вокруг свищей, на культе после ампутации
- Монетовидная форма: округлые очаги на конечностях

Себорейная экзема
- Начинается с волосистой части головы, очаги за ушами, на шее

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Патоморфологическое исследование биоптата кожи

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Истинная экзема
- Атопический дерматит

Дисгидротическая экзема
- Ладонно-подошвенный псориаз
- Пустулезный бактерид (синдром Эндрюса)
- Дерматомикозы (эпидермофития стоп)

Монетовидная экзема
- Стрептодермия
- Контактный аллергический дерматит

Себорейная экзема
- Псориаз

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Антигистаминные препараты
- Кортикостероидные препараты системно и местно
- Препараты кальция
- Вяжущие ЛС
- Пасты, содержащие ихтиол, березовый деготь, нафталан, серу

При микробной экземе добавляются:
- антибактериальные ЛС
- местно:
  — мази, содержащие антибиотики
  — комбинированные ЛС (ГКС и антибиотики)
  — анилиновые красители

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 406

пузырьки образуют микроэрозии. Пузырьки подсыхают с образованием корочек; кроме того, появляется мелкое отрубевидное шелушение. Наряду с эволюцией сыпи происходит образование новых элементов, поэтому для истинной экземы типичен полиморфный характер высыпаний. Хроническая стадия характеризуется инфильтрацией и усилением кожного рисунка пораженного участка. Постоянным признаком экземы служит зуд, усиливающийся при обострении заболевания. К разновидностям истинной экземы относится **дисгидротическая форма**, при которой на боковых поверхностях пальцев кистей и стоп, на коже ладоней и подошв образуются пузырьки с плотной поверхностью, иногда многокамерные, величиной с булавочную головку. Располагаясь в эпидермисе, пузырьки просвечивают сквозь него, напоминая зерна сваренного риса. При подсыхании пузырьков образуются мелкие эрозии или корки желтого цвета. Как правило, рецидивы дисгидротической экземы протекают с образованием сыпи на одних и тех же участках кожи и сопровождаются мучительным зудом.

Микробная экзема в значительной степени отличается от других форм заболевания и характеризуется появлением асимметрично расположенных очагов, чаще на нижних конечностях, в складках кожи, на волосистой части головы. Очаги представлены воспалительной эритемой, сливающимися отечными папулами или пустулами, имеют неровные очертания и окаймлены венчиком отслаивающегося рогового слоя эпидермиса. Пораженные участки быстро покрываются серозно-гнойными и кровянистыми корками, а поверхность, свободная от наслоения корок, легко кровоточит. Часто очаги микробной экземы располагаются по периферии трофических язв голеней, вокруг свищей, на культе, оставшейся после ампутации; в таких случаях микробную экзему называют **паратравматической**. При **монетовидной** (нуммулярной) экземе, также представляющей собой разновидность микробной экземы, очаги почти всегда имеют правильную округлую форму, четкие границы и локализуются обычно на верхних и нижних конечностях, значительно реже на туловище.

При **себорейной экземе** процесс чаще начинается с волосистой части головы, очаги поражения обычно локализуются в заушных областях и на шее, характерны выраженный зуд, экссудация и образование себорейных корок желтоватого или грязно-серого цвета.

В клинической картине **детской экземы** преобладают процессы экссудации: ярко выражена гиперемия, отечность, мокнутие, наслоение серозных корок, появляется т.н. молочный струп или молочные корки. Эритематозные очаги имеют блестящую поверхность, горячие на ощупь.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика экземы не представляет затруднений и основывается на характерной клинической картине заболевания, однако в ряде случаев для уточнения диагноза возникает необходимость проведения патоморфологического исследования биоптата кожи.

Дифференциальный диагноз

При истинной экземе клиническая картина заболевания типична. В редких случаях истинную экзему приходится дифференцировать с атопическим дерматитом. Дисгидротическую экзему следует дифференцировать с ладонно-подошвенным псориазом, пустулезным бактеридом (синдром Эндрюса) и дерматомикозами (эпидермофития стоп). При монетовидной экземе может потребоваться проведение дифференциального диагноза со стрептодермией и контактным аллергическим дерматитом, а при себорейной экземе — с псориазом.

Общие принципы лечения

Патологический процесс при экземе обусловлен целым рядом факторов, поэтому

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 407

выбор ЛС должен осуществляться с учетом их влияния на все возможные звенья патогенеза. Прежде всего терапия должна быть направлена на уменьшение выраженности воспаления, сопровождающегося зудом и экссудацией, причиняющими больному значительные страдания. В дальнейшем основной задачей лечения служит профилактика рецидивов заболевания и увеличение длительности клинической ремиссии.

Острая стадия истинной экземы

В острой стадии целесообразно применение антигистаминных ЛС 1-го поколения, т.к. некоторые из них имеют инъекционные формы, что позволяет быстро достичь клинического эффекта:

B | *Акривастин внутрь 8 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут* ***или***
Мебгидролин внутрь 100 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Прометазин в/м 50 мг (2 мл) 1 р/сут в течение 5—10 сут ***или***
Хлоропирамин в/м 20 мг (1 мл) 2 р/сут в течение 5—10 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Ципрогептадин внутрь 4 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут.

В дальнейшем используются препараты 2-го и 3-го поколений:

A | *Акривастин внутрь 8 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут* ***или***
Лоратадин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Мебгидролин внутрь 100 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Терфенадин внутрь 60 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Фексофенадин внутрь 120—180 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Хифенадин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Ципрогептадин внутрь 4 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Цитиризин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Эбастин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут.

При наличии выраженного воспаления:

B | *Бетаметазона динатрия фосфат/бетаметазона дипропионат в/м однократно 2 мг/5мг (1 мл) (при необходимости повторить через 10 сут, но не более 2 инъекций)* ***или***
Преднизолон внутрь 15—20 мг/сут в течение 14—25 сут, с дальнейшим снижением дозы на 5 мг каждые 5 сут до полной отмены.

При наличии выраженной экссудации:

C | *Кальция глюконат 10% в/м 10 мл 1 р/сут в течение 10 сут* ***или***
Кальция пантотенат внутрь 100 мг 3 р/сут в течение 10—14 сут.

Применяемые для наружного лечения острой экземы средства должны обладать противовоспалительным, кератолитическим и дезинфицирующим действием, а также уменьшать выраженность зуда.

К противовоспалительным средствам для местного применения относятся препараты, обладающие вяжущим действием (в виде примочек). Их использование уменьшает экссудацию и способствует образованию пленки, защищающей кожу от внешних раздражителей. На пораженные участки кожи накладывают сложенный в 4—5 слоев кусок марли, смоченный в холодном р-ре (например, в р-ре танина 1%). По мере согревания каждые 10—15 мин примочку меняют. Такая процедура продолжается 1—1,5 ч и повторяется ежедневно до исчезновения воспаления.

ЛС выбора:

C | *Резорцина р-р 1% местно 1—2 р/сут в течение 4—7 сут* ***или***
Серебра азотнокислого р-р 0,25 % местно 1 р/сут в течение 4—7 сут ***или***
Танина р-р 1% местно 1—2 р/сут в течение 4—7 сут.

При острой экземе основными противовоспалительными препаратами для местного применения служат ГКП. Согласно Европейской классификации потенциальной активности различают слабые (класс 1), средние (класс 2), сильные (класс 3), очень сильные (класс 4) ГКП для местного применения. При остром воспалении, характеризующемся отеком, гипе-

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 408

ремией, мокнутием, целесообразно использовать средние, сильные, реже — очень сильные ГКП **(уровень доказательности А, В)**. По мере уменьшения выраженности воспаления применяют средние и слабые ГКП **(уровень доказательности А, В)**.

ЛС выбора:

Бетаметазона валерат 0,1% местно 1 р/сут в течение 7—14 сут* ***или***
Бетаметазона дипропионат 0,025% (0,05%) местно 2 р/сут в течение 7—14 сут* ***или***
Гидрокортизона бутират 0,1% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут* ***или***
Дексаметазон 0,05% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Клобетазола пропионат 0,05% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут* ***или***
Метилпреднизолона ацепонат 0,1% местно 1 р/сут, 7—14 сут* ***или***
Мометазона фуроат 0,1% местно 1 р/сут в течение 7—14 сут* ***или***
Триамциналона ацетонид 0,1% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Флуоцинолона ацетонид 0,025% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут.*

В дальнейшем применяют ГКП класса 1 и 2:

Бетаметазона валерат местно 0,025% 1 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Гидрокортизон 0,1—1,0% местно 2 р/сут в течение 14—20 сут.

Для местной терапии используют пасты, высушивающие кожу и облегчающие проникновение вглубь кожи ЛС.

Подострая стадия истинной экземы

ЛС выбора:

Акривастин внутрь 8 мг 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Лоратадин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Мебгидролин внутрь 100 мг 2р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Терфенадин внутрь 60 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Фексофенадин внутрь 120—180 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Хифенадин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Ципрогептадин внутрь 4 мг 2 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Цитиризин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Эбастин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут

+

Кальция пантотенат внутрь 100 мг 3 р/сут в течение 10—14 сут

+

Бетаметазона валерат 0,1% местно 1 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Бетаметазона дипропионат 0,025% (0,05%) местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Гидрокортизона бутират 0,1% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Дексаметазон 0,05% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Клобетазол пропионат 0,05% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Метилпреднизолона ацепонат 0,1% местно 1 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Мометазона фуроат 0,1% местно 1 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Триамциналона ацетонид 0,1% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Флуоцинолона ацетонид 0,025% местно 2 р/сут в течение 7—14 сут.

В дальнейшем используются ГКП класса 1 и 2:

Бетаметазона валерат местно 0,025% 1 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Гидрокортизон 0,1—1,0% местно 2 р/сут в течение 14—20 сут.

В этой стадии целесообразно использование паст, содержащих 2—3% ихтиола, березового дегтя, нафталана, 0,5—1% серы **(уровень доказательности С)**.

Микробная экзема

ЛС выбора:

Прометазин в/м 50 мг (2 мл) 1 р/сут в течение 5—10 сут ***или***
Хлоропирамин в/м 20 мг (1 мл) 2 р/сут в течение 5—10 сут ***или***

* Обозначены препараты, имеющие уровень доказательности А.

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 409

Акривастин внутрь 8 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Лоратадин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 10—20 сут ***или***
Мебгидролин внутрь 100 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Терфенадин внутрь 60 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Фексофенадин внутрь 120—180 мг 1 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Хифенадин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Хлоропирамин внутрь 25 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Ципрогептадин внутрь 4 мг 2 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Цитиризин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 14—20 сут ***или***
Эбастин внутрь 10 мг 1 р/сут в течение 14—20 сут

+

Кальция глюконат 10% в/м 10 мл 1 р/сут в течение 10 сут ***или***
Кальция пантотенат внутрь 100 мг 3 р/сут в течение 10—14 сут.

Учитывая клиническую картину микробной экземы, в которой наряду с явлениями воспаления, сопровождающегося отеком тканей и экссудацией, имеются пустулы и пузырьки с гнойным содержимым, возникает необходимость в применении антибиотиков.

ЛС выбора:

B *Азитромицин внутрь 500 мг/сут в 1-е сут, затем 250 мг 1 р/сут в течение 4 сут* ***или***
Ампициллин в/м по 500 мг 4 р/сут в течение 6—8 сут; внутрь по 500 мг 4 р/сут в течение 5—7 сут ***или***
Гентамицин в/м 3 мг/кг/сут в 2 введения в течение 6—8 сут ***или***
Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут в течение 5—7 сут.

Альтернативные ЛС:

B *Левофлоксацин внутрь 250 мг 1 р/сут в течение 5—7 сут* ***или***
Линкомицин внутрь по 500 мг 3 р/сут в течение 5—7 сут ***или***
Офлоксацин внутрь по 200 мг 2 р/сут в течение 5—7 сут ***или***
Цефазолин в/м по 1 г 2 р/сут в течение 6—8 сут ***или***
Цефотаксим в/м по 1 г 3 р/сут в течение 6—8 сут ***или***
Ципрофлоксацин внутрь по 250 мг 2 р/сут в течение 5—7 сут.

Местная терапия проводится комбинированными ЛС, содержащими ГКП и антибиотики.

ЛС выбора:

B *Гентамицин/бетаметазон местно 2 р/сут в течение 7—14 сут* ***или***
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Окситетрациклин/гидрокортизон местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Флуметазон/салициловая кислота местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Флуоцинолона ацетонид/неомицин местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Бетаметазон/фузидовая кислота местно 2 р/сут в течение 7—14 сут ***или***
Гидрокортизон/фузидовая кислота местно 2 р/сут в течение 7—14 сут.

Помимо комбинированных ЛС для местного применения при микробной экземе эффективны мази, содержащие только антибиотики.

ЛС выбора:

C *Гентамициновая 0,1% мазь местно 2 р/сут в течение 7—10 сут* ***или***
Мупироцин 2% местно 3 р/сут в течение 7—10 сут ***или***
Неомицин местно 2 р/сут в течение 7—10 сут ***или***
Тетрациклиновая 3% мазь местно 2 р/сут в течение 7—10 сут ***или***
Эритромициновая мазь (10 000 ЕД/г) местно 2 р/сут в течение 7—10 сут.

В качестве дезинфицирующих средств, а также для ускорения образования корок с дальнейшим их отторжением используются анилиновые красители.

ЛС выбора:

C *Бриллиантового зеленого р-р спиртовой местно 3 р/сут в течение 10—16 сут* ***или***
Фукорцин местно 3 р/сут в течение 10—16 сут.

G-36.qxd 04.02.05 15:39 Page 410

Ошибки и необоснованные назначения

Нет данных.

Оценка эффективности лечения

При своевременно начатой и адекватной терапии улучшение наступает через 3—4 сут. Уменьшается выраженность воспаления, прекращаются экссудация и зуд. На 5—6-е сут перестают появляться новые высыпания, а старые элементы сыпи исчезают. Клиническое выздоровление наступает через 15—20 сут с момента начала лечения. Экзема относится к хроническим дерматозам с частыми рецидивами, поэтому целью поддерживающей терапии служит продление состояния клинической ремиссии и уменьшение частоты развития рецидивов. Для этого используются антигистаминные ЛС, препараты кальция, витамины. На всем протяжении лечения рекомендуется соблюдать охранительный режим и гипоаллергенную диету.

Прогноз

Прогноз зависит от адекватности терапии в остром периоде заболевания и эффективности профилактических мероприятий, проводимых в период ремиссии. Соблюдение охранительного режима и своевременная санация очагов хронической инфекции, физиотерапия (например, селективная фототерапия — УФ-облучение в диапазоне 315—320 нм) позволяют уменьшить риск развития рецидивов. Курортотерапия на стадии выздоровления и в период ремиссии также способствует улучшению прогноза.

При достаточной эффективности лечения и профилактики ремиссия может сохраняться в течение нескольких лет, а в ряде случаев — пожизненно.

Литература

1. *Данилова А.А. Экзема. Consilium medicum 1999; 1 (4): 165—168.*
2. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К.Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999; 2 с.*
3. *Суворова К.Н., Антоньев А.А., Довжанский С.И., Писаренко М.Ф. Атопический дерматит. Изд. Саратовского университета, 1989.*
4. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 2001.*
5. *Чистякова И.А. Зудящие дерматозы. Consilium medicum 2002; 4 (5): 224—227.*
6. *Шахтмейстер И.Я. Патогенез и лечение экземы и нейродермита. М.: Медицина, 1970.*

G-37.qxd 04.02.05 15:39 Page 411

Глава 37. Эритродермия ихтиозиформная врожденная

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Мочевины пероксид

Витамины
Ацитретин
Ретинол 738
Видестим 640
Ретинола пальмитат 740

Глюкокортикоиды
Преднизолон 732

Кератолитики
Молочная кислота

Ихтиозиформная врожденная эритродермия представляет собой врожденный ихтиоз, развившийся на фоне эритродермии, и характеризуется воспалением (при буллезной форме сопровождающимся образованием пузырей) и диффузным шелушением.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности врожденной ихтиозиформной эритродермии нет. Частота поражения не зависит от пола.

Классификация

Основные клинические формы:
- небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия;
- пластинчатый ихтиоз;
- врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия.

Этиология

В большинстве случаев небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия и пластинчатый ихтиоз наследуются аутосомно-рецессивно, буллезная форма — аутосомно-доминантно.

Патогенез

Основной биохимический дефект при небуллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии — повышенный уровень n-алканов. При аутосомно-рецессивном пластинчатом ихтиозе обнаружена мутация в гене, кодирующем образование эпидермальной трансглутаминазы (хромосома 14 q), а при буллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии — мутации в генах, кодирующих синтез кератидов 1 и 10 (хромосомы 12 и 17).

G-37.qxd 04.02.05 15:39 Page 412

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ **эритродермия ихтиозиформная врожденная**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Клинические формы
- Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия
- Пластинчатый ихтиоз
- Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия

Эритродермия
- Яркая эритема с рождения
- Диффузное шелушение (мелкопластинчатое при небуллезной форме, крупнопластинчатое при пластинчатом ихтиозе)

Буллезная форма
- Пузыри
- Роговые гребешки, образующие концентрические фигуры в подмышечных впадинах, паховых складках, вокруг крупных суставов

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Данные семейного анамнеза
- Гистологическое исследование (при врожденной буллезной ихтиозиформной эритродермии)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Псориатическая эритродермия
- Атопический дерматит
- Токсидермия

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Ретинол (витамин А) и его производные
- ГКС (при тяжелом течении)
- Витамины
- Гепатопротекторы
- Общеукрепляющие средства
- Кератолитические ЛС
- Ванны с добавлением смягчающих средств
- ПУФА-терапия
- Селективная фототерапия

G-37.qxd 04.02.05 15:39 Page 413

Клинические признаки и симптомы

Эритродермия проявляется с рождения в виде яркой эритемы, диффузного шелушения (мелкопластинчатого при небуллезной форме и крупнопластинчатого при пластинчатом ихтиозе). Для буллезной формы помимо пузырей характерно наличие роговых гребешков, особенно в подмышечных впадинах, паховых складках и вокруг крупных суставов (на этих участках они образуют концентрические фигуры). Наиболее тяжело протекает пластинчатый ихтиоз.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика основывается на **клинических признаках**, **данных семейного анамнеза**, а при врожденной буллезной ихтиозиформной эритродермии — еще и результатах **гистологического исследования**, при котором выявляются гранулярная деструкция эпидермиса, а также перинуклеарный отек клеток зернистого и верхних рядов шиповатого слоя, занимающий всю цитоплазму клетки.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с псориатической эритродермией, атопическим дерматитом, токсидермией.

Общие принципы лечения

В связи с тем что при врожденной ихтиозиформной эритродермии отмечается снижение уровня витамина А или ретинолсвязывающего белка в плазме крови, а также в связи с необходимостью нормализации нарушенного процесса кератинизации основными препаратами при лечении данного заболевания служат ретинол (витамин А) и его производные. До начала лечения и в процессе терапии (не реже 1 раза в 2 нед) оценивают функциональное состояние печени и почек, а также определяют уровень липидов в крови. У детей помимо этого периодически измеряют рост. Начальная доза препаратов должна быть достаточной для достижения положительного эффекта, наступающего обычно через 3—4 нед; после этого дозу уменьшают. Дозировки препаратов витамина А тем ниже, чем более выражена воспалительная реакция. При тяжелом течении заболевания препараты витамина А сочетают с назначением ГКС.

У новорожденных (при тяжелом течении заболевания):

Ацитретин внутрь 0,8 мг/кг в течение 1 нед, затем 0,4 мг/кг; после достижения клинического улучшения 0,2 мг/кг в течение 1—3 мес с постепенной отменой (при буллезной форме доза ацитретина должна быть уменьшена в 2 раза)

+

Преднизолон внутрь 1 мг/кг с 1-го дня жизни на несколько суток ***или***
Ретинол внутрь 5000—10 000 МЕ/кг (длительность лечения подбирается индивидуально).

Ретинол назначают через 1 мес после отмены ацитретина.

У детей более старшего возраста:

Ацитретин внутрь не более 0,5 мг/кг/сут (при буллезной ихтиозиформной эритродермии), 0,75 мг/кг/сут (при небуллезной форме), 1—1,5 мг/кг/сут (при пластинчатом ихтиозе) в течение 4 нед с последующим снижением дозы на 0,15—0,25 мг/кг/нед.

Первый курс лечения продолжается не менее 6—7 нед. Повторный курс назначается через 3—4 мес.

У взрослых:

Ацитретин внутрь 10—25 мг/сут (при недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 50 мг/сут) в течение 4 нед с последующим постепенным снижением дозы ***или***
Ретинол внутрь 300 000 МЕ/сут в течение 4 нед с последующим постепенным снижением дозы.

G-37.qxd 04.02.05 15:39 Page 414

Первый курс лечения продолжается не менее 6—7 нед. Повторный курс назначается через 3—4 мес.

Полезно сочетание витамина А с витамином Е, другими витаминами, гепатопротекторами, общеукрепляющими средствами, частыми теплыми ваннами с добавлением смягчающих средств, местным применением кератолитических препаратов:

Мочевина, 2—10% мазь, местно до наступления клинического улучшения
или
Молочная кислота, 3—6% мазь, местно до наступления клинического улучшения.

Значительно повышает эффективность лечения сочетание препаратов витамина А с ПУФА-терапией и селективной фототерапией; использование данной схемы лечения позволяет сократить общую и курсовые дозы ретиноидов и облучения.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит значительное уменьшение выраженности клинических проявлений.

Осложнения и побочные эффекты лечения

К наиболее частым осложнениям, связанным с использованием витамина А и его производных, у детей относятся развитие гипервитаминоза А, а также повышение давления спинномозговой жидкости и возникновение гидроцефалии.

Ошибки и необоснованные назначения

Превышение рекомендуемой дозы ретинола и его производных повышает риск развития побочных реакций, обусловленных гипервитаминозом А. Использование ацитретина в дозе, превышающей рекомендуемую, увеличивает риск образования пузырей. Применение кератолитиков при выраженном воспалении и наличии пузырей недопустимо.

Прогноз

Полного излечения добиться не удается.

Литература

1. *Наследственные болезни кожи. Под ред. Мордовцева В.Н., Суворовой К.Н. Алматы: Казахстан, 1995.*
2. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н. М., 1999; 2: 655—673.*
3. *Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов н/Д, 1990.*
4. *Sherri I. Bale. Genetics for dermatologists. REMEDIKA, Publishing Limited, 2000.*
5. *Traupe H. The Ichtioses. Berlin, Heideilberg: Springerverlag, 1989.*

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 415

Глава 38. Злокачественные лимфомы кожи

Указатель описаний ЛС

Антибиотики
Доксорубицин

Глюкокортикоиды
Алклометазон
Бетаметазон 634
Акридерм 624
Мометазон
Элоком 794
Преднизолон 732
Флуоцинолона ацетонид . . .771

Интерфероны
Интерферон альфа
Интерферон альфа-2а 665
Интерферон гамма*
Комплексный препарат цитокинов

Цитостатики
Винбластин
Винкристин
Меркаптопурин 706
Метотрексат 713
Проспидия хлорид
Циклофосфамид 787

Лимфомы кожи — клинически и морфологически неоднородная группа опухолей, развивающихся вследствие злокачественной пролиферации лимфоцитов в коже.

Эпидемиология

Эпидемиологические и статистические данные о злокачественных лимфомах кожи (ЗЛК) в России отсутствуют, однако практика свидетельствует об увеличении числа таких больных. По данным национального института рака США, за последние 20 лет число больных Т-клеточной лимфомой (ГМ) удвоилось, достигнув 100 тыс. случаев в год. Наиболее часто (в 65% случаев) встречаются Т-лимфомы, В-клеточные опухоли составляют 25%, неклассифицируемые — 10% всех ЗЛК.

Классификация

Общепринятой классификации не существует. Большинство классификаций опухолей лимфоидной ткани основано на их морфологических и иммунологических особенностях.

ЗЛК подразделяют:

- на **первичные** (Т-клеточную, В-клеточную, неклассифицированные);
- **вторичные**.

Первичные ЗЛК по клиническим признакам делят также **по стадиям** (I—III ст.) и **степени злокачественности** (низкая, высокая).

Этиология и патогенез

Этиология ЗЛК не установлена. В качестве возможного фактора развития ЗЛК рассматриваются ретровирусы, вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTVL-1), цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барра, вирус простого герпеса 8 типа; химические вещества, используемые в промышленности, строительстве, сельском хозяйстве; повышенная радиация и инсоляция; прием некоторых ЛС. Эти факторы повышают риск появления мутантного клона лимфоцитов и усиливают их миграцию в кожу. При постоянной антигенной стимуля-

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 416

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — злокачественные лимфомы кожи

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Полиморфные высыпания
- Зуд
- Увеличение регионарных лимфатических узлов
- Изменение формулы крови, вовлечение внутренних органов (на поздних стадиях)

Т-клеточная лимфома (ГМ)

- Классическая форма:
  - — стадийность опухолевого процесса
  - — заболевание длительно ограничивается кожей
- Эритродермическая форма (синдром Сезари):
  - — озноб
  - — недомогание
  - — полиаденит
  - — увеличение печени, селезенки
  - — изменения клинического анализа крови (лимфоцитоз, клетки Сезари)
- Пойкилодермическая форма:
  - — хроническое течение
  - — нет зуда

В-клеточные лимфомы

- Высыпания мономорфны
- Отсутствует стадийность (опухоли появляются на нормальной коже, быстро изъязвляются)
- Нет зуда

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Физикальное обследование
- Лабораторно-инструментальная диагностика (патоморфологическая, иммуноморфологическая, инструментальное исследование состояния внутренних органов)

Обязательные методы исследования

- Клинический и биохимический анализ крови
- Исследование иммунного статуса
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- Рентгенография органов грудной клетки
- КТ органов брюшной, грудной полости, малого таза
- Стернальная пункция

Дополнительные методы исследования

- Трепанобиопсия
- Биопсия увеличенных лимфатических узлов с иммунофенотипированием

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Нетипичные формы доброкачественных дерматозов
- Другие опухоли кожи
- Доброкачественные лимфопролиферативные заболевания кожи
- Вторичное поражение кожи при злокачественных заболеваниях крови

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **Химиотерапия:**
  - — КСП для местного и системного применения
  - — цитостатики
  - — интерфероны
- **ФХТ:**
  - — ПУФА-терапия
  - — ПУФА-ванны с фотосенсибилизатором
- **Лучевая терапия** (одновременно с химиотерапией или после ее окончания):
  - — рентгенотерапия
  - — гамма-терапия
  - — электронно-лучевая терапия
- **Экстракорпоральный фотоферез**
- **Фотодинамическая терапия**

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 417

ции и нарушениях в системе иммунной защиты создаются условия, при которых возникший злокачественный клон лимфоцитов может выжить и увеличиться.

На роль наследственных факторов указывает обнаружение при отдельных нозологических формах ЗЛК определенных антигенов гистосовместимости системы HLA класса I. Антигены гистосовместимости B-5 и B-35 часто встречаются у больных с ЗЛК высокой степени злокачественности, а антигены A-10 — у больных с ЗЛК менее агрессивного течения.

Опухолевые лимфоциты могут образовываться в любом лимфоидном органе (вилочковой железе, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, лимфоидных скоплениях по ходу желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей) и диссеминировать в кожу (вторичные ЗЛК). При первичных ЗЛК имеет место первичное поражение дермы на начальных этапах патологического процесса.

Большая роль в возникновении ЗЛК отводится коже как органу, активно участвующему в генерации локальных и общих иммунных ответов с вовлечением всей иммунной системы. Значительную часть лимфопролиферативных заболеваний рассматривают как опухоли собственно иммунной системы кожи.

Клинические признаки и симптомы

Для ЗЛК характерны:

- полиморфные высыпания;
- зуд разной степени выраженности;
- увеличение регионарных лимфатических узлов;
- изменение формулы крови, вовлечение в патологический процесс внутренних органов (на поздних стадиях).

Т-клеточная лимфома (ГМ, синдром Сезари) характеризуется стадийностью опухолевого процесса. В начальной стадии высыпания носят неспецифический характер, могут напоминать банальные дерматозы (себорейную экзему, розовый лишай, атопический дерматит, бляшечный парапсориаз, красный плоский лишай). Часто имеется ладонно-подошвенный гиперкератоз с глубокими трещинами. Пятнистые элементы инфильтрируются, становятся инфильтративно-бляшечными (бляшечная стадия). Бляшковидные элементы разрастаются, превращаются в опухолевые, опухоли появляются на неповрежденной коже. Постепенно они изъязвляются, распадаются.

Несмотря на возможность возникновения у больных ЗЛК поражения внутренних органов (легкие, печень и др.), заболевание длительно ограничивается кожей, органы кроветворения не вовлекаются в патологический процесс или страдают лишь в терминальной стадии.

Кроме **классической формы ГМ** имеется **эритродермическая**, которую большинство авторов отождествляет с синдромом Сезари. Последний характеризуется ознобом, недомоганием, полиаденитом, увеличением печени, селезенки, изменениями клинического анализа крови (лимфоцитоз, появление клеток Сезари — патологически измененных лимфоцитов с церебриформными ядрами).

Для **пойкилодермической формы Т-клеточных ЗЛК** характерно длительное, хроническое течение, отсутствие зуда.

При **В-клеточных лимфомах** высыпания мономорфны, отсутствует стадийность процесса, нет зуда. Без предшествующих стадий на нормальной коже появляются опухоли. Они блестящие, красные, с ливидным оттенком, мягкоэластической консистенции. Иногда высыпания имеют вид дуг, полудуг, дисков. Элементы увеличиваются в размерах и в числе, быстро изъязвляются.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Этапы диагностики:

1-й этап — физикальное обследование;

2-й этап — лабораторно-инструментальная диагностика. Проводится патоморфологическая, иммуноморфологическая диагностика, инструментальное исследование состояния внутренних органов.

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 418

Обязательные методы исследования:
- клинический и биохимический анализ крови;
- исследование иммунного статуса;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- рентгенография органов грудной клетки;
- компьютерная томография органов брюшной, грудной полости, малого таза;
- стернальная пункция.

Дополнительные методы исследования:
- трепанобиопсия;
- биопсия увеличенных лимфатических узлов с иммунофенотипированием.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится между ЗЛК и нетипичными формами доброкачественных дерматозов, другими опухолями кожи (не ЗЛК), доброкачественными лимфопролиферативными заболеваниями кожи, вторичным поражением кожи при злокачественных заболеваниях крови.

Общие принципы лечения

Терапия при ЗЛК зависит от клинико-иммунологической характеристики опухоли (степень злокачественности), характера и выраженности тканевого ответа на пролиферацию опухолевых клеток, признаков генерализации, общего состояния и возраста больного.

Основные методы лечения

Ведущее место в лечении больных ЗЛК занимает **химиотерапия** (применяют КСП для местного и системного применения, цитостатики, интерфероны), а также **ФХТ**. ФХТ (ПУФА-терапия) показана при ранних стадиях ГМ с наличием пятен, бляшек, единичных опухолей (ПУФА-терапия и ПУФА-ванны с фотосенсибилизатором из группы фурокумаринов — 8-метоксипсораленом или метоксаленом). Используется также комбинация фурокумаринов с КСП, проспидия хлоридом (про-ПУФА-терапия), интерферонами.

Лечение Т-клеточных ЗЛК, лечение ГМ

Экзематозно-сквамозная стадия:

В | *Алклометазон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1 мес* ***или***
Бетаметазон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1 мес ***или***
Мометазон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1 мес ***или***
Флуоцинолон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1 мес

+

Гамма-интерферон п/к 100 000 МЕ/сут в течение 10 сут (цикл повторяют 2—3 раза с перерывом 7 сут) ***или***
Интерферон-альфа в/м по 3 млн МЕ 2 р/нед в течение 3—6 мес (в зависимости от клинических проявлений и эффективности лечения) ***или***
Комплексный препарат цитокинов в/м по 10 000 МЕ 2 р/нед, на курс 10 инъекций ***или***
Интерферон альфа-2а в/м 3 млн МЕ/сут в течение 10 сут (цикл повторяют 3 раза с перерывом 7 сут).

Инфильтративно-бляшечная стадия:

В | *ФХТ — 25—30 сеансов*

±

Гамма-интерферон п/к 100 000 МЕ/сут в течение 10 сут (цикл повторяют 2—3 раза с перерывом 7 сут) ***или***
Интерферон-альфа в/м по 3 млн МЕ 2 р/нед в течение 3—6 мес (в зависимости от клинических проявлений и эффективности лечения) ***или***
Комплексный препарат цитокинов в/м по 10 000 МЕ 2 р/нед, на курс 10 инъекций ***или***
Интерферон альфа-2а в/м 3 млн МЕ/сут в течение 10 сут (цикл повторяют 3 раза с перерывом 7 сут)

или

В | *ФХТ — 25—30 сеансов*

±

Бетаметазон в/м 1 мл (динатрия фосфата 2 мг/дипропината 5 мг) 1 раз в 2—3 нед на период проведения ФХТ ***или***

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 419

Преднизолон внутрь 30—40 мг/сут на период проведения ФХТ ***или***
Проспидия хлорид в/в или в/м 100 мг/сут ежедневно (всего 3—4 г).

Курсы лечения повторяются каждые 5—6 мес в зависимости от эффективности терапии и выраженности клинических проявлений.

Опухолевая стадия:

B *Винкристин в/в 0,5—1,0 мг 1 р/нед, 4 инъекции* ***или***
Винбластин в/в 5—10 мг 1 р/нед, 4 инъекции

(курс лечения алкалоидами составляет 1—1,5 мес, повторные курсы проводят через 3—6 мес; количество последних зависит от результатов терапии)

+

Преднизолон внутрь 40-60 мг/сут на период химиотерапии ***или***
Бетаметазон в/м 1 мл (динатрия фосфата 2 мг/дипропината 5 мг) 1 раз в 2—3 нед на период химиотерапии

+

Проспидия хлорид в/м 100 мг/сут ежедневно (всего 3 г)

или

Винкристин в/в 1—1,5 мг 1 р/нед в течение 4—6 нед

+

Преднизолон внутрь 30 мг/сут ежедневно в течение 4—6 нед

+

Проспидин в/м по 200 мг 2 р/нед в течение 4—6 нед

+

Циклофосфан в/м по 400 мг 3 р/нед в течение 4—6 нед.

Повторный курс проводят через 4 нед.

Эритродермическая форма (синдром Сезари):

B ***ФХТ*** *— 25—30 сеансов* ***или***
См. «Лечение ГМ (опухолевая стадия)».

Лечение пойкилодермической формы ЗЛК

1-я стадия — различные кортикостероидные мази наносят на пораженные участки кожи 1—2 раза в течение 1—2 мес:

Алкометазон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 мес ***или***
Бетаметазон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 мес ***или***
Мометазон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 мес ***или***
Флуоцинолон, мазь, местно 1—2 р/сут в течение 1—2 мес.

2-я стадия (распространение процесса, появление инфильтративных бляшек):

B *ФХТ — 25—30 сеансов*

±

Проспидия хлорид в/м 100 мг/сут ежедневно (всего 3—3,5 г) в течение 38—45 сут.

Проводится многокурсовое лечение с перерывами от 2 до 6 мес.

3-я стадия (опухолевая):

См. «Лечение ГМ (опухолевая стадия».

Дополнительные методы лечения

Лучевая терапия. Применяются источники рентгеновского излучения (**рентгенотерапия**), радиоактивный кобальт (**гамма-терапия**) и **электронно-лучевая терапия**. Последняя дает возможность одномоментного облучения большой поверхности кожи, не вызывает общей лучевой реакции. Применяется при поражении кожи в виде пятен, бляшек, опухолей на отдельные опухолевые элементы по 2 г на очаг ежедневно, суммарная доза 20 г. После 2—3-недельного перерыва при необходимости лечение повторяется. Лучевая терапия назначается одновременно с химиотерапией или после ее окончания.

Экстракорпоральный фотоферез. Метод заключается в облучении УФ-лучами А крови, взятой у больного, предварительно принявшего внутрь фотосенсибилизатор (как при ПУФА-терапии). Лейкоцитарную массу и плазму после облучения УФО вводят вновь. Показания к проведению фотофереза — ранние формы синдрома Сезари, эритродермические варианты ЗЛК.

Фотодинамическая терапия. Основана на применении фотосенсибилизаторов, селективно накапливающихся в опухолевой ткани, и воздействии на нее лучами определенной длины волны. Фотодинамическое повреждение эффективно раз-

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 420

рушает опухоль, минимально затрагивая окружающие здоровые ткани.

Лечение В-клеточных ЗЛК
Проводится аналогично лечению опухолевой стадии Т-ЗЛК.

Оценка эффективности лечения

Клиническая оценка эффективности лечения, кроме случаев полной ремиссии, затруднена. Лечение считается эффективным при уменьшении первоначального объема поражения на 25%. Следует учитывать то, что в случае химиочувствительных опухолей клиническое улучшение может наступить быстро, а при ЗЛК низкой степени злокачественности (пойкилодермическая ЛК) — после длительного лечения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Снижение иммунитета под влиянием иммуносупрессивной терапии, развитие микробных, дрожжевых и грибковых поражений; изменения формулы крови (лейко-, тромбо-, цито-, нейтропения); нарушение функционального состояния печени; осложнения от применения стероидов (стероидный диабет, гипертензия, остеопороз и другие признаки синдрома Иценко—Кушинга).

Ошибки и необоснованные назначения

Несвоевременная диагностика, особенно на ранних стадиях заболевания, обусловленная неполным применением необходимых диагностических методов (гистологических, иммуноморфологических, визуализирующих).

Неадекватная терапия — назначение КСП или одного из цитостатиков в качестве монотерапии; несвоевременное применение альтернативных методов лечения.

Прогноз

Прогноз зависит от степени злокачественности и вида ЗЛК. ГМ является лимфомой низкой степени злокачественности, и выживаемость после начала лечения может составлять 10 и даже 15 лет, причем смерть нередко наступает от осложнений терапии или интеркуррентных заболеваний.

Литература

1. *Васина Н.И. Фотохимиотерапия и лейкинферон в комплексном лечении больных злокачественными лимфомами кожи: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1999.*
2. *Казаков Д.В., Кемпф В., Самцов А.В., Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. Ч. 1. Вестн. дерматол. и венерол., 2002; 1: 23—33.*
3. *Казаков Д.В., Кемпф В., Самцов А.В., Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. Ч. 2. Вестн. дерматол. и венерол., 2002; 2: 16—21.*
4. *Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Сазонов С.В. и др. Алгоритмы клинико-лабораторной диагностики злокачественных лимфом кожи. Вестн. дерматол. и венерол., 2002; 6: 16—19.*
5. *Лезвинская Е.М., Молочков В.А. Синдром Сезари. Вестн. дерматол. и венерол., 1999; 2: 54—56.*
6. *Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: Сотис, 2000.*
7. *Самсонов В.А., Чистякова И.А., Васина Н.А. и др. Методы иммунокоррекции в комплексной терапии больных злокачественными лимфомами кожи и саркомой Капоши. Материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-*

G-38.qxd 04.02.05 15:40 Page 421

стоматологического университета. М., 1999: 46—47.

8. *Трофимова И.Б. Современные представления о диагностике, классификации и лечении лимфом кожи. Рус. мед. журн., 1997; 5 (11): 704—708.*
9. *Трофимова И.Б. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: иммунофенотипические особенности и терапия: Автореф. дис. … д.м.н. М., 1994.*
10. *Фараджев З.Г. Лимфопролиферативные заболевания кожи и саркома Капоши (патогенез и методы терапии): Автореф. дис. … д.м.н. М., 1990.*
11. *Чистякова И.А., Самсонов В.А. Тридцать лет применения проспидина в дерматологии. Вестн. дерматол. и венерол., 1999: 3: 41—42.*
12. *Bunn P.A., Lamberg S.J. Cancer Treat. Rep. 1979; 63: 725—728.*

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 422

Глава 39. Опухоли кожи

Собственно опухоли кожи
Эпидермальный невус 424
Папиллома 426
Себорейный кератоз 428
Кератоакантома 430
Актинический (старческий) кератоз 433
Кожный рог 435
Болезнь Боуэна 436
Эритроплазия Кейра 438
Лейкоплакия 440
Экстрамаммарная болезнь Педжета 442
Базально-клеточный рак 444
Опухоли придатков кожи
Волосяная киста 448
Трихофолликулома 450
Трихоэпителиома 452
Трихолеммома 454
Пиломатрикома 456
Инвертирующий фолликулярный кератоз 458
Эккринная порома 460
Эккринная спираденома 462
Эккринная акроспирома 464
Сирингома 466
Хондроидная сирингома 468
Папиллярная сирингоаденома 470
Гидраденома 472
Цилиндрома 474
Соединительно-тканные опухоли
Доброкачественная фиброзная гистиоцитома 476
Дерматофибросаркома выбухающая 478
Опухоли из жировой ткани
Липома 480
Опухоли из мышечной ткани
Лейомиома 482
Сосудистые опухоли
Врожденная гемангиома 484
Ангиокератома 486
Пиококковая гранулема 488
Гемангиоперицитома 489
Гломус-ангиома 491
Лимфангиома 493
Опухоли из нервной ткани
Неврилеммома 495
Нейрофиброма 497

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 423

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

опухоли кожи

СОБСТВЕННО ОПУХОЛИ КОЖИ

- Эпидермальный невус
- Папиллома
- Себорейный кератоз
- Кератоакантома
- Актинический кератоз
- Кожный рог
- Болезнь Боуэна (рак *in situ*)
- Эритроплазия Кейра — карцинома *in situ*
- Лейкоплакия (предрак)
- Экстрамаммарная болезнь Педжета (рак *in situ*)
- Базально-клеточный рак (базалиома)

ОПУХОЛИ ПРИДАТКОВ КОЖИ

- **Волосяного фолликула:**
  - — волосяная киста
  - — трихофолликулома
  - — трихоэпителиома
  - — трихолеммома
  - — пиломатрикома
  - — инвертирующий фолликулярный кератоз
- **Потовых желез:**
  - — эккринная порома
  - — эккринная спираденома
  - — эккринная акроспирома
  - — сирингома
  - — хондроидная сирингома
  - — папиллярная сирингоаденома
  - — гидраденома
  - — цилиндрома

СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННЫЕ ОПУХОЛИ

- Доброкачественная фиброзная гистиоцитома
- Дерматофибросаркома выбухающая

Опухоли из жировой ткани

- Липома

Опухоли из мышечной ткани

- Лейомиома

Сосудистые опухоли

- Врожденная гемангиома
- Ангиокератома
- Пиококковая гранулема
- Гемангиоперицитома
- Гломус-ангиома
- Лимфангиома

Опухоли из нервной ткани

- Неврилеммома
- Нейрофиброма

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Биопсия и морфологическое исследование
- Эксцизионная биопсия (кератоакантома, кожный рог, инвертирующий фолликулярный кератоз, неврилеммома, нейрофиброма)
- Цитологическое исследование мазка/мазка-скарификата/отпечатка/пунктата (экстрамаммарная болезнь Педжета, базально-клеточный рак, эккринная порома, эккринная спираденома, эккринная акроспирома, хондроидная сирингома, папиллярная сирингоаденома, гидраденома, липома, пиококковая гранулема)
- Рентгенография легких, УЗИ печени, биопсия (дерматофибросаркома выбухающая)
- Ангиография, магнитно-резонансная томография (врожденная гемангиома)
- Исследование периферической крови в поляризованном свете, определение уровня α-галактозидазы, анализ мочи (ангиокератома)
- Исследование иммунологического статуса (папиллома, подозрение на ВИЧ)

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Немедикаментозные методы

- Электрокоагуляция (электроиссечение)
- Криокоагуляция (криодеструкция)
- Лазерное испарение
- Дермабразия
- Химиодеструкция
- Хирургическое иссечение
- Близкофокусная рентгенотерапия
- Фотодинамическая терапия.
- Обрезание (эритроплазия Кейра)

Фармакотерапия

- Цитостатики
- Синтетические ретиноиды
- ГКС для местного применения
- Интерфероны
- α-адреноблокаторы в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (лейомиома)
- Внутриочаговое склерозирование, обкалывание ГКС, рентгенотерапия лучами Буки (врожденная гемангиома)
- Болеутоляющие ЛС, гемодиализ, пересадка почки (ангиокератома)
- Антибиотикотерапия (лимфангиома)

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 424

Эпидермальный невус

Эпидермальный невус (ЭН) представляет собой доброкачественный порок развития кожи.

Эпидемиология

ЭН появляется либо при рождении, либо в раннем детском возрасте. Мужчины и женщины страдают одинаково часто.

Классификация

Выделяют **локализованную**, **воспалительную** и **системную** формы ЭН.

Этиология и патогенез

ЭН представляет собой порок развития, который, как правило, имеет дисэмбриогенетическое происхождение.

Клинические признаки и симптомы

- **Локализованный невус** представляет собой ограниченный очаг поражения, состоящий из экзофитных одиночных или множественных папилломатозных образований, тесно прилежащих друг к другу, округлых, овальных или неправильных очертаний, цвета нормальной кожи или с различной степенью пигментации, с гладкой или (чаще) веррукозной поверхностью.
- При **системном невусе** очаги располагаются линейно, в виде гирлянд, большей частью монолатерально, иногда в сочетании с дефектами развития глазных яблок, аномалиями скелета (особенно костей черепа) и энцефалопатией.
- **Воспалительный невус** имеет вид обычно уплотненных, линейных веррукозных изменений на воспаленном основании, нередко псориазиформных, иногда сопровождающихся зудом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании данных клинического обследования и биопсии.

Характерными патоморфологическими признаками являются папилломатоз и бородавчатый гиперкера-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 425

тоз. При воспалительной форме в сосочковом слое дермы определяются неспецифический мононуклеарный инфильтрат, а в эпидермисе очаговый паракератоз; кроме того, морфологические изменения могут напоминать таковые при псориазе.

При локализации на волосистой части головы пороки могут быть сложного строения и содержать скопления гипертрофированных апокриновых желез или структуры типа сирингоцистоаденомы. Иногда системный невус сопровождается «акантолитическим гиперкератозом», аналогично буллезному варианту врожденной ихтиозиформной эритродермии.

Дифференциальный диагноз

Распространенные вирусные вульгарные бородавки у больных с иммунодефицитом; актинический преканкрозный гиперкератоз; *acanthosis nigricans*; веррукозный псориаз; внутридермальный невус.

Общие принципы лечения

Применяются электрокоагуляция, лазерное испарение, дермабразия, которые являются методами выбора в зависимости от локализации и площади поражения.

В некоторых случаях при небольших по площади очагах и с учетом психо-эмоционального состояния пациента возможна химиодеструкция.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 426

Папиллома

Папиллома — доброкачественное новообразование, развивающееся из плоского или переходного эпителия и выступающее над его поверхностью в виде сосочков.

Эпидемиология

Наблюдается в любом возрасте, но чаще у пожилых лиц.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ выделяют папилломы **невирусной этиологии** — фиброэпителиальный полип (акрохорд) и **вирусной этиологии** — бородавка обыкновенная, подошвенная кондилома, плоская кондилома и остроконечная кондилома.

Этиология и патогенез

Папиллома представляет собой реактивную гиперплазию эпидермиса на действие одного из типов вируса папилломы человека.

Клинические признаки и симптомы

Папиллома локализуется преимущественно на шее, в естественных складках или на туловище и имеет вид единичных или множественных, иногда сгруппированных экзофитных выростов, обычно на более узком основании, с гладкой или ворсинчатой поверхностью, эластической консистенции, размерами 0,3—0,5 см (реже встречаются более крупные образования), различной окраски — от светло-коричневой до различных оттенков серого цвета. Изредка одиночные элементы могут быть представлены узелками округлой формы на широком основании.

Для вирусных папиллом характерен гиперкератоз, иногда значительный.

При наличии у пациента иммунодефицита количество папилломатозных элементов может быть чрезвычайно большим.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 427

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании **клинических проявлений** и данных **биопсии**. Для патоморфологической картины характерны межсосочковые разрастания высокодифференцированного многослойного плоского эпителия с сохранением рядности слоев. Иногда клетки базального слоя гиперпигментированы, а роговой слой может быть резко утолщенным (кератопапиллома). В толще эпидермальных тяжей могут встречаться очаги кератинизации, местами с формированием псевдороговых кист. Строма образования представлена соединительной тканью с различным количеством сосудов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с меланоцитарным невусом.

Общие принципы лечения

Применяются электро-, крио-, лазерная, химиодеструкция с обязательной защитой окружающей кожи цинковой пастой. При диффузных поражениях и подозрении на иммунодефицит необходимо исследование иммунологического статуса пациента.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 428

Себорейный кератоз

Себорейный кератоз (СК) — доброкачественное эпителиальное новообразование, локализующееся повсеместно, но преимущественно на коже туловища.

Эпидемиология

Встречается обычно у лиц в возрасте 50 лет и старше.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ различают 7 типов СК:
- раздраженный;
- плоский;
- аденоидный или ретикулярный;
- клональный с внутриэпидермальной пролиферацией типа эпителиомы;
- меланоакантома;
- инвертированный фолликулярный кератоз;
- доброкачественный плоскоклеточный кератоз.

Этиология и патогенез

На основании сходства фолликулярного кератоза и СК гистогенез последнего связывают с клетками эпителиальной выстилки воронки волосяного фолликула. Этиологическим фактором процесса пролиферации может быть вирусное воздействие. Внезапное диссеминированное распространение СК может относиться к паранеопластическим признакам.

Клинические признаки и симптомы

СК представлен четко отграниченными пятнистыми, бляшковидными или узловатыми элементами размером от нескольких миллиметров до 1 см и более, различной степени пигментации, с бородавчатой поверхностью, содержащей роговые пробки, часто покрытые сухими кератотическими массами. Рост образований медленный.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании **клинических проявлений**, в сомнительных случаях выполняют **биопсию**.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 429

Патоморфологическая картина: СК большей частью имеет экзофитный папилломатозный тип роста, реже с распространением в глубокие отделы дермы в виде массивных пластов клеток плоскоэпителиального типа.

Гиперкератотический тип характеризуется акантозом, папилломатозом и гиперкератозом. Роговой слой местами инвагинирует в эпидермис с образованием псевдокистозных полостей, заполненных роговыми массами. Акантотические тяжи состоят преимущественно из шиповатых клеток, но местами имеются скопления клеток, напоминающих базалоидные.

Акантотический тип отличается резким утолщением эпидермиса, в то время как гиперкератоз и папилломатоз незначительные. Имеется большое количество псевдороговых кист, вокруг них находятся клетки базалоидного типа.

Для **аденоидного типа** характерно разрастание многочисленных узких ветвящихся тяжей, состоящих из 1—2 рядов клеток базалоидного типа в верхних отделах дермы. Роговые кисты иногда значительных размеров, в связи с чем можно говорить об аденоидно-кистозном варианте.

Некоторые авторы выделяют поверхностный тип множественных папилломатозных кератом с признаками СК — *stuccokeratose*, при которых отмечается гиперкератоз в виде «церковных шпилей».

Дифференциальный диагноз

Начальные стадии плоскоклеточного рака; АК; фолликулярная кератома; эккринная порома; гиперпигментированные элементы необходимо дифференцировать с меланомой.

Общие принципы лечения

Применяются электрокоагуляция, криокоагуляция, лазерная коагуляция, химическая коагуляция.

Прогноз

В редких случаях СК может озлокачествляться.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 430

Кератоакантома

Указатель описаний ЛС

Ацитретин

Кератоакантома — быстро растущая доброкачественная эпидермальная опухоль волосяных фолликулов, локализующаяся преимущественно на открытых частях тела и конечностях, особенно на разгибательных поверхностях.

Описаны кератоакантомы необычной локализации — подногтевой, на слизистых оболочках губ, щек, твердого неба, конъюнктивы, носа.

Эпидемиология

Болеют преимущественно лица пожилого возраста. У лиц моложе 20 лет заболевание почти не встречается. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ выделяют следующие варианты кератоакантомы:

- солитарная;
- гигантская;
- кератоакантома с периферическим ростом;
- подногтевая;
- множественная в сочетании с иммуносуппрессией и синдромом Torre;
- множественная эруптивная (множественные самозаживающие элементы у детей и подростков).

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. Определенное значение придается вирусному фактору. Вирусные частицы на ультраструктурном уровне и наличие ДНК вируса папилломы человека 25 типа обнаружены почти в половине случаев солитарной кератоакантомы. Последний вариант встречается наиболее часто, реже наблюдаются множественные элементы.

Генерализованная кератоакантома часто носит семейный характер, наследуется аутосомно-доминантно.

Множественная кератоакантома может быть проявлением паранеоплазии при новообразованиях внутренних органов, особенно ЖКТ.

Считается доказанным, что кератоакантома возникает из гиперплазированного эпителия воронки одного или нескольких, близко расположенных волосяных фолликулов и связанных с ними сальных желез.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 431

Клинические признаки и симптомы

Образование имеет вид округлого или овального экзофитного узла на широком основании красноватого, иногда с синюшным оттенком цвета или цвета нормальной кожи, диаметром 2—3 см и более. Центральная часть опухоли заполнена роговыми массами, краевая зона приподнята в виде высокого валика.

После фазы активного роста может наступить фаза стабилизации, в течение которой опухоль не изменяется в размерах. Затем через 6—9 мес может наступить спонтанная регрессия с исчезновением опухолевого узла и образованием атрофического рубца. В некоторых случаях фаза стабилизации не наступает, и опухоль может достичь гигантских размеров — до 10—20 см в диаметре.

Множественная кератоакантома может проявляться либо в виде последовательно возникающих узелков, либо в виде нескольких очагов, возникающих одновременно. При первом варианте элементы появляются постепенно на различных участках кожного покрова, но особенно часто на лице и конечностях. Они представлены папулами и узлами с западением в центре, заполненным роговыми массами, разрешающимися в течение нескольких месяцев с образованием атрофического рубца. При втором варианте одновременно появляется множество крупных фолликулярных папул диаметром 2—3 мм.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании **клинических проявлений**; при солитарных или множественных поражениях выполняют **эксцизионную биопсию**, при крупных элементах — **диагностическую биопсию** зоны валика.

На основании результатов патоморфологического исследования различают **3 стадии кератоакантомы**:

- в **I стадии** (стадия А) наблюдается углубление в эпидермисе, заполненное роговыми массами. В боковых отделах роговые массы окружены дупликатурой эпидермиса в виде «воротничка». От основания кератотической пробки отходят эпидермальные тяжи в подлежащую дерму, содержащие клетки с гиперхромными ядрами. Зона базальной мембраны сохранна;
- во **II стадии** (стадия В) в основании кратера выявляется резко выраженная эпителиальная гиперплазия с проникновением плоскоэпителиальных тяжей глубоко в дерму. Клетки росткового слоя, как правило, бледно окрашены, крупнее, чем в норме, иногда видны митозы и явления дискератоза. В эпидермальных выростах обнаруживают признаки атипии клеток, полиморфизм, нижняя граница их не везде четкая. В дерме определяются отек, воспалительная реакция полиморфного типа с лимфоцитами, нейтрофильными, эозинофильными гранулоцитами с примесью плазмоцитов. Клетки инфильтрата иногда проникают в эпидермальные выросты. Подобную картину можно рассматривать как предрак;
- в **III стадии** (стадия С) наблюдается нарушение целостности базальной мембраны с разрастанием эпидермальных выростов вглубь дермы и отшнуровкой комплексов плоскоэпителиальных клеток. Полиморфизм и гиперхроматоз ядер нарастают, дискератоз сменяется патологическим ороговением с образованием «роговых жемчужин», т.е. появляются все признаки плоскоклеточного рака с ороговением. В основании очага выявляется густой воспалительный инфильтрат.

В случаях регрессии кератоакантомы, возможной в I—II ст., роговая пробка уменьшается, структура базального слоя нормализуется, пролиферация эпидермиса прекращается. В инфильтрате появляется большое количество фибробластов с последующей фиброплазией и формированием рубца.

Гистологические изменения при множественной кератоакантоме такие же,

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 432

как при солитарной, однако пролиферация и атипия менее выражены и более четко прослеживается связь с эпителием устьев волосяных фолликулов.

Дифференциальный диагноз

Высокодифференцированный плоскоклеточный рак кожи, обычные бородавки, гигантский контагиозный моллюск, АК, кожный рог, базалиома. Множественную форму следует дифференцировать с болезнью Кирле.

Общие принципы лечения

При солитарных мелких элементах производят их электроиссечение, хирургическое иссечение, лазерное испарение, криодеструкцию.

При солитарных крупных элементах показано хирургическое иссечение.

При множественных очагах и для профилактики озлокачествления образований проводят терапию синтетическими ретиноидами:

Ацитретин внутрь 50—75 мг 1 р/сут, 4—11 нед.

Прогноз

Кератоакантома — новообразование, характеризуется быстрым развитием и зачастую спонтанным регрессированием (обычно через 2—6 мес). В отдельных случаях возможна трансформация в плоскоклеточный рак.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 433

Актинический (старческий) кератоз

Указатель описаний ЛС

Фторурацил

Актинический кератоз (АК) — доброкачественное новообразование, локализующееся преимущественно на открытых участках кожного покрова у пожилых людей.

Эпидемиология

АК встречается обычно у лиц старше 50 лет.

Классификация

Выделяют следующие варианты АК (на основании патоморфологического исследования):
- гипертрофический;
- атрофический;
- боуэноидный.

Этиология и патогенез

АК появляется в результате длительного кумулятивного действия УФ-лучей на участках кожи, подвергающихся инсоляции. Очаги поражения в большинстве случаев располагаются на лице и тыле кистей, реже в нижней трети предплечий.

Клинические признаки и симптомы

Элементы АК представляют собой резко очерченные, сухие, эритематозные, слегка инфильтрированные пятна небольших размеров, покрытые плотно прилегающими желтовато-коричневыми чешуйками, после удаления которых появляются точечные кровотечения. Прилежащие участки кожи под влиянием длительного воздействия солнечного света часто атрофичные с телеангиэктазиями и диспигментацией.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинических проявлений** и результатов **биопсии**. Для патоморфологической картины характерна очаговая дезорганизации эпителиоцитов с атипией ядер мальпигиева слоя эпидермиса.
- При гипертрофическом варианте преобладает гиперкератоз с очагами паракератоза, небольшой па-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 434

пилломатоз. Эпителиальные клетки теряют полярность, наблюдаются полиморфизм и атипия некоторых из них. Иногда обнаруживают утолщение зернистого слоя, перинуклеарный отек и гипергранулез. В подлежащей дерме — явления актинического эластоза.

- Атрофический тип характеризуется атрофией эпидермиса, атипией клеток базального слоя, которые могут пролиферировать в дерму в виде трубчатых структур. Нередко под базальным слоем обнаруживаются щели и лакуны, что напоминает болезнь Дарье и красную волчанку.
- Боуэноидный тип не отличается гистологически от ББ. При всех вариантах АК в дерме наблюдаются базофильная деструкция коллагена и густой воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов.

Дифференциальный диагноз

Плоскоклеточный рак; при локализации АК на ушной раковине дифференциальную диагностику проводят с хондродерматитом, базалиомой, СК, дискоидной красной волчанкой.

Общие принципы лечения

Показаны криотерапия (двукратная аппликация криозондом по 5 с, лазерная деструкция, в упорных случаях близкофокусная рентгенотерапия. Применяют также цитостатики:

Фторурацил, 1—2% мазь, местно 2 р/сут, 1 нед, затем перерыв 1 нед и повторные курсы (всего 4—6).

Для **профилактики появления АК** необходимо использовать фотозащитные кремы.

Прогноз

АК изредка может трансформироваться в плоскоклеточный рак, реже в базалиому.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 435

Кожный рог

Кожный рог — доброкачественное солитарное новообразование кожи, характеризующееся массивным гиперкератозом.

Эпидемиология

Возникает, как правило, у пожилых людей на открытых участках тела, часто на фоне АК или при начальных стадиях плоскоклеточного рака.

Этиология и патогенез

Первичный кожный рог формируется из участка ограниченного гиперкератоза, растет очень медленно в длину, диаметр основания почти не меняется.

Клинические признаки и симптомы

Выступающий над поверхностью кожи узел нередко цилиндрической формы, состоящий из плотных роговых масс и достигающий в длину 1—2 см и более.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании характерных **клинических признаков** и данных **эксцизионной биопсии**. Для патоморфологической картины характерен резко выраженный гиперкератоз с образованием слоистых масс, в области основания — акантоз с гипертрофией зернистого слоя. При озлокачествлении в акантотических разрастаниях можно видеть полиморфизм клеток, сходный с таковым при АК, множество митозов, в т.ч. патологических.

Дифференциальный диагноз

Плоскоклеточный рак, АК.

Общие принципы лечения, прогноз

Хирургическое или глубокое электроиссечение образования с обязательным гистологическим контролем.

Прогноз относительно благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 436

Болезнь Боуэна

Указатель описаний ЛС

Фторурацил

Болезнь Боуэна (ББ) — внутриэпидермальное новообразование, которое в большинстве случаев остается раком *in situ*.

Эпидемиология

Обычно возникает в пожилом возрасте одинаково часто у мужчин и женщин.

Классификация

Выделены следующие клинические разновидности:
- анулярная;
- веррукозная;
- пигментная;
- ББ ногтевого ложа.

Этиология и патогенез

ББ появляется чаще на участках кожи, подвергающихся солнечному облучению. Кроме актинического фактора в качестве канцерогенов рассматриваются соединения мышьяка и углеводородов, горчичного газа.

Клинические признаки и симптомы

Характеризуется наличием обычно одного резко ограниченного бляшковидного очага поражения, медленно растущего по периферии за счет более активного, чуть приподнятого края, шелушащегося или покрытого корками, округлых или овальных очертаний, реже — неправильной формы. Поверхность неровная, зернистая, может быть слегка бородавчатой. Наблюдаются поверхностное эрозирование, изъязвление с образованием частично рубцующихся и в то же время увеличивающихся по поверхности язв.

Наиболее частая локализация — туловище, верхние конечности, область промежности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для подтверждения диагноза необходима **биопсия**.

Для патоморфологической картины характерны акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 437

выростов, гиперкератоз, очаговый паракератоз. Шиповатые клетки располагаются беспорядочно, многие из них с выраженной атипией, с крупными гиперхромными ядрами. Часто встречаются фигуры митозов. Очаговый дискератоз в виде концентрических напластований ороговевающих клеток, напоминающих «роговые жемчужины». Некоторые клетки сильно вакуолизированы, имеют сходство с клетками Педжета, однако у последних нет межклеточных мостиков. При переходе ББ в плоскоклеточный рак происходит погружной рост в дерму акантотических тяжей с нарушением базальной мембраны и резко выраженным полиморфизмом клеток в этих тяжах.

Дифференциальный диагноз

Веррукозная форма ББ может имитировать вульгарную бородавку, СК с явлениями воспаления.

При локализации на коже молочной железы ББ необходимо дифференцировать с болезнью Педжета.

Пигментная форма ББ может быть схожа с пигментной базалиомой или педжетоидной меланомой *in situ*.

ББ ногтя необходимо дифференцировать с грибковым поражением, паранихией, пиогенной гранулемой, веррукозным туберкулезом, гломусной опухолью, кератоакантомой, плоскоклеточным раком.

Общие принципы лечения

Применяют хирургическое иссечение, лазерное испарение, криодеструкцию, цитостатики:

Фторурацил, 1—2—5% мазь, местно 2 р/сут, 1 нед, затем перерыв 1 нед и повторные курсы (всего 4—6).

Прогноз

Частота трансформации ББ в инвазивный плоскоклеточный рак, по данным различных авторов, варьирует от 11 до 80%.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 438

Эритроплазия Кейра

Указатель описаний ЛС

Фторурацил

Эритроплазия Кейра — карцинома *in situ* кожи полового члена, реже — слизистых оболочек; некоторыми авторами рассматривается как вариант ББ слизистых оболочек, который чаще метастазирует.

Эпидемиология

Наиболее часто болеют мужчины, не подвергшиеся обрезанию.

Этиология и патогенез

К предрасполагающим факторам относятся длинная крайняя плоть, обильная смегма при недостаточном гигиеническом уходе, заражение вирусами простого генитального герпеса и папилломавирусами (в 70% случаев 16 или 33 типа), механическое трение, травмы.

Клинические признаки и симптомы

Эритроплазия Кейра может локализоваться на головке полового члена, вульве, конъюнктиве, слизистой оболочке полости рта, мочеиспускательного канала, языка. Очаг обычно одиночный, резко очерченный, овальной или округлой формы, нередко с фестончатыми краями. Поверхность его насыщенно красного цвета, с коричневым оттенком, влажная, блестящая, бархатистая.

По мере развития процесса инфильтрация становится более выраженной, поверхность может покрываться корочками, иногда становится эрозированной, легко кровоточит и покрывается вегетациями, что может служить признаками развития карциномы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В случае предполагаемой эритроплазии Кейра необходима **биопсия**. Патоморфологические изменения аналогичны таковым при ББ — нарушение рядности и ориентации кератиноцитов, клеточная атипия во всех слоях эпидермиса. Ядра клеток гиперхромные, визуализируются фигуры митозов. Базальная мембрана интактна.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 439

Дифференциальный диагноз

Псориаз, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, бактериальный и посттравматический баланит, паховая гранулема, кандидоз, вульгарная пузырчатка, семейная пузырчатка, саркома Капоши, лейкоплакия, плоскоклеточный рак, плазмоклеточный баланит Зуна, контактный дерматит.

Общие принципы лечения

При наличии длинной крайней плоти показано обрезание с последующим удалением очага поражения методом хирургического иссечения, лазерного испарения, криодеструкции.

Проводят близкофокусную рентгенотерапию 50—80 кV, разовая доза — 2,5—2,7 Гр, суммарная доза — 45—50 Гр.

Наружно назначают цитостатики:

Фторурацил, 1—2—5% мазь, местно 2 р/сут, 1 нед, затем перерыв 1 нед и повторные курсы (всего 4—6).

Прогноз

В целом благоприятный, но при трансформации эритроплазии в плоскоклеточный рак возможно появление метастазов.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 440

Лейкоплакия

Указатель описаний ЛС

Клобетазол 684

Лейкоплакия — дистрофическое изменение слизистой оболочки, сопровождающееся в той или иной степени ороговением эпителия; относится к предраку.

Эпидемиология

Лейкоплакия наиболее часто развивается в возрасте 40—70 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин.

Классификация

Выделяют 3 клинические разновидности лейкоплакии:
- плоскую;
- веррукозную;
- эрозивно-язвенную.

Этиология и патогенез

Возникновению и развитию лейкоплакии способствуют хронические воспалительные или атрофические процессы, в частности красный плоский лишай, красная волчанка, псориаз, склератрофический лишай, многоформная эритема, сифилис. В ряде случаев причиной лейкоплакии может быть ЭН слизистой рта самостоятельно либо как составная часть синдрома врожденной пахионихии. Лейкоплакия может быть результатом рентгенотерапии, механических повреждений, курения.

Клинические признаки и симптомы

- **Плоская форма** характеризуется появлением на слизистых оболочках молочно-белых пятен различной величины и формы с четкой границей, которые не возвышаются над их поверхностью (т.е. над поверхностью слизистых оболочек) и покрыты многослойным плоским эпителием с наличием трудно удаляемых участков ороговения.
- **Веррукозная форма** представлена бляшковидными очагами с бородавчатой поверхностью и выраженным ороговением, серо-белого цвета, слегка плотноватыми, выступающими над окружающей слизистой оболочкой, иногда выявляющимися на фоне очагов плоской лейкоплакии.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 441

- **Эрозивно-язвенная форма** характеризуется наличием одиночных или множественных эрозий различной величины, возникающих обычно на фоне ороговевших очагов плоской лейкоплакии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинических данных** и результатов **биопсии**.

- При **плоской форме** в очагах поражения определяется акантоз эпидермиса с паракератозом, в строме — отек с наличием сливающихся периваскулярных полиморфноклеточных инфильтратов.
- При **веррукозной форме** характерен резко выраженный компактный гиперкератоз, акантоз с неравномерными, утолщенными эпидермальными выростами. Гиперплазия зернистого слоя из 3—6 рядов клеток с хорошо выраженной зернистостью. В дерме — отек, расширение сосудов и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.
- **Эрозивно-язвенная форма** сопровождается дефектом эпителия, по краям которого обнаруживают акантоз с удлинением эпителиальных выростов, паракератоз и экзоцитоз. В строме — выраженные воспалительные изменения, сопровождающиеся гиперемией, отеком и появлением диффузных инфильтратов, состоящих из лимфоцитов с примесью плазматических клеток и тканевых базофилов.

Дифференциальный диагноз

Псориаз, красная волчанка, красный плоский лишай, СПИД.

Общие принципы лечения

Показаны хирургическое иссечение, криодеструкция, лазерное испарение.

Назначают также ГКС для местного применения:

Клобетазол, мазь, местно 3 р/сут в течение 1-го мес, 2 р/сут в течение 2-го мес, 1 р/сут в течение 3-го мес.

Описаны также методы комплексного местного воздействия ретиноидами в сочетании с введением интерферона.

Прогноз

Плоскоклеточный рак развивается в 2—4% случаев.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 442

Экстрамаммарная болезнь Педжета

Экстрамаммарная болезнь Педжета представляет собой рак *in citu*, который локализуется, как правило, в местах скопления апокриновых желез — на ареолах сосков, в ано-генитальной зоне, подмышечных впадинах, паховых складках.

Эпидемиология

Наблюдается как у мужчин, так и у женщин в среднем и пожилом возрасте.

Классификация

- ЭБП без подлежащего рака.
- ЭБП с прилежащей карциномой потовых желез.
- ЭБП в сочетании с карциномой желудочно-кишечного или мочеполового тракта.

Этиология и патогенез

Нередко имеется гистогенетическая связь с протоком апокринных потовых желез. В ряде случаев возникает вторично в результате распространения рака других органов, например аденокарциномы прямой кишки. Опухоль имеет мультицентрическое развитие, возникает как в эпидермисе, так и в придатках кожи.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание начинается с появления ограниченного эритематозного пятна, которое шелушится и напоминает нуммулярную экзему.

Очертания очага неправильные, полициклические. На протяжении месяцев и даже лет размеры очага увеличиваются, усиливается мацерация, уплотнение становится более отчетливым, особенно по краям, образуется эрозия, покрывающаяся серозно-кровянистыми корками, после снятия которых видна влажная, зернистая, слегка кровоточащая поверхность. В центре может наблюдаться рубцевание, в результате чего в некоторых случаях втягивается сосок.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 443

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза необходимы **цитологическое** (материал получают с помощью мазка) или **морфологическое исследование** (материал получают при биопсии).

В свежих элементах определяется акантоз эпидермиса с удлинением и расширением эпидермальных выростов, в старых элементах эпидермис истончен. Эпидермис инфильтрирован крупными клетками с обильной светлой, PAS-положительной цитоплазмой и крупными плеоморфными ядрами. На ранних этапах эти клетки преобладают в базальном слое эпидермиса, по мере развития процесса они постепенно замещают кератиноциты. Как правило, базальная мембрана сохранна и в дерму опухолевые клетки не проникают. В цитоплазме клеток Педжета выявляется гликоген, нейтральные мукополисахариды и гликозаминогликаны типа сиаломуцина. Некоторые клетки могут содержать меланин, проникающий в них из соседних меланоцитов, сами же клетки Педжета ДОФА-отрицательные. Иммуногистохимически в клетках опухоли обнаруживается маркеры панцитокератина и канцер-эмбрионального АГ.

Дифференциальный диагноз

Рак молочной железы, экзема соска, перианальной области.

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение небольших по площади поражений с обязательным гистологическим контролем пограничной здоровой ткани. Лучевая терапия и местная химиотерапия считаются неэффективными.

Прогноз

Процесс протекает относительно благоприятно в течение многих лет, но при поражении больших площадей радикальное лечение становится проблематичным.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 444

Базально-клеточный рак

Указатель описаний ЛС

Интерфероны
Интерферон альфа-2а 665

Цитостатики
Фторурацил

Базально-клеточный рак (базалиома) — часто встречающаяся опухоль кожи с выраженным местным деструктивным ростом, склонностью к рецидивированию, но, как правило, не метастазирующая. Локализуется на открытых участках кожного покрова (кожа лица, шеи, волосистой части головы).

Эпидемиология

Заболевание чаще отмечается у лиц старше 50 лет, но может развиваться и в более молодом возрасте. У женщин и мужчин встречается одинаково часто.

Классификация

Клинические проявления базально-клеточного рака (БКР) позволяют выделить следующие его **формы**:
- узловато-язвенную;
- пигментированную;
- поверхностную;
- деструирующую (*ulcus terebrans*);
- склеродермоподобную (тип «морфеа»);
- фиброэпителиальную.

В международной классификации ВОЗ (1996) выделены следующие **морфологические варианты** БКР:
- поверхностный;
- нодулярный (солидный, адено-кистозный);
- инфильтрирующий;
- несклерозирующий;
- склерозирующий (десмопластический, морфеаподобный);
- фиброэпителиальный;
- БКР с придатковой дифференцировкой.

Кроме того, БКР делят **в зависимости от степени дифференцировки** на 2 группы:
- дифференцированный:
  - — кератотический (с пилоидной дифференцировкой);
  - — кистозный и аденоидный (с железистой дифференцировкой);
  - — базалиома с сальной дифференцировкой;
- недифференцированный:
  - — солидный;
  - — пигментный;
  - — морфеаподобный;
  - — поверхностный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 445

Этиология и патогенез

Гистогенез опухоли спорный. Большинство исследователей придерживаются дизонтогенетической теории происхождения, согласно которой базалиома развивается из многопотентных эпителиальных клеток. Они могут дифференцироваться, образуя различные структуры. В развитии БКР также придается значение генетическим факторам, иммунным нарушениям, неблагоприятным внешним воздействиям (интенсивная инсоляция, контакт с канцерогенными веществами). Опухоль может развиваться на визуально неизмененной коже, а также на фоне разнообразных кожных заболеваний (АК, постлучевой дерматит, туберкулезная волчанка, невусы, псориаз и др.).

Клинические признаки и симптомы

При множественных очагах поражения клинические формы БКР могут наблюдаться в различных сочетаниях.

- **Узловато-язвенная форма** может иметь вид одиночного образования — узелка или узла полушаровидной формы, чаще округлых очертаний, незначительно возвышающегося над уровнем кожи, розового или серовато-красного цвета с перламутровым оттенком. Поверхность опухоли гладкая, в центре ее обычно имеется небольшое западение, покрытое тонкой, неплотно прилегающей чешуйко-коркой, под которой, как правило, находится эрозия. Край валикообразно утолщен, состоит из мелких узелковоподобных элементов. В таком состоянии опухоль может существовать годами, медленно увеличиваясь, иногда подвергаясь изъязвлению.
- При **язвенной форме** (*ulcus rodens*) центрально расположенное изъязвление окружено приподнятым валиком розового цвета с мелкоузелковыми утолщениями светло-серого цвета — т.н. жемчужинами.
- **Поверхностная форма** манифестирует единичными или множественными пятнами розового и красновато-буроватого оттенка с мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Отличается медленным периферическим ростом.
- **Склеродермоподобная форма** проявляется в виде уплотненного склерозированного очага, напоминающего рубцовую ткань бледно-розового с желтоватым оттенком цвета. Иногда по периферии образования можно выявить зону активного роста, покрытую корочкой.
- **Фиброэпителиальная форма** чаще проявляется солитарным узлом, внешне напоминающим фибропапиллому.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины, цитологического исследования и биопсии.

При всех типах базалиом главным гистологическим критерием является наличие комплексов различных размеров и конфигурации, сформированных из эпителиальных клеток, напоминающих базальные эпидермоциты, но в отличие от последних не имеющих межклеточных мостиков. По периферии комплексов клетки ориентированы радиально, формируя своеобразные палисадообразные структуры. Ядра клеток, как правило, мономорфные и не подвержены анаплазии. Соединительно-тканная строма пролиферирует вместе с клеточным компонентом опухоли, располагаясь в виде пучков среди клеточных тяжей, разделяя их на дольки. Строма богата гликозаминогликанами, окрашиваясь метахроматично толуидиновым синим. В ней содержится много тканевых базофилов.

- **Солидная базалиома** среди недифференцированных форм встречается наиболее часто. Гистологически опухоль состоит из тяжей и ячеек различной формы и размера, компактно расположенных базалиоидных клеток с нечеткими границами, напоминающих синцитий. Подобные комплексы базалио-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 446

идных клеток окружены вытянутыми элементами и образуют характерный «частокол». Между клетками очагов располагается метахроматический материал, содержащий как нейтральные мукополисахариды, так и гликозаминогликаны, при увеличении количества которых могут возникать адамантиноидные клеточные конфигурации. Дальнейшее прогрессирование деструктивных изменений приводит к образованию маленьких (криброзоформных) и более крупных кистозных полостей. Иногда деструктивные массы в виде клеточного детрита инкрустируются солями кальция.

- **Пигментированная базалиома** гистологически характеризуется диффузной пигментацией в связи с присутствием в ее клетках меланина. Между клетками опухоли имеется большое количество меланоцитов с высоким содержанием гранул меланина. Меланин обнаруживают и в меланофорах стромы опухоли. Большое количество пигмента выявляют обычно при кистозном варианте, реже при солидном или кератотическом. Обильно пигментированные базалиомы содержат много меланина и в клетках эпидермиса, покрывающего опухоль, во всей его толще вплоть до рогового слоя.
- **Поверхностная базалиома** часто бывает множественной, состоит из мелких, множественных солидных комплексов, соединенных с эпидермисом и занимающих лишь верхнюю часть дермы до ретикулярного слоя. В строме часто обнаруживают лимфогистиоцитарные инфильтраты. Часто рецидивирует после лечения по периферии рубца.
- **Склеродермоподобная базалиома**, или тип «морфеа», отличается мощным развитием соединительной ткани склеродермоподобного вида, в которой как бы «замурованы» узкие тяжи базалиоидных клеток, распространяющиеся глубоко в дерму вплоть до подкожно-жировой ткани. Палисадообразные структуры можно видеть только в крупных тяжах и ячейках. Воспалительная инфильтрация стромы, как правило, отсутствует.
- **БКР с железистой дифференцировкой**, или **аденоидная базалиома**, характеризуется наличием помимо солидных участков узких эпителиальных тяжей, состоящих из 1 или 2 рядов клеток, образующих тубулярные или альвеолярные структуры. Периферические клетки последних имеют кубическую форму, в результате чего палисадообразный характер отсутствует или выражен менее отчетливо. Внутренние клетки более крупные, иногда с выраженной кутикулой, полости трубок или альвеолярных структур заполнены гомогенным эозинофильным или базофильным содержимым. В трубках иногда встречаются клетки с признаками секреции.
- **БКР с пилоидной дифференцировкой**, или **трихобазалиома**, характеризуется наличием в комплексах базалиоидных клеток очагов ороговения, окруженных клетками, сходными с шиповатыми. Ороговение в этих случаях происходит, минуя кератогиалиновую стадию, что напоминает кератогенную зону нормальных волосяных фолликулов. Иногда встречаются незрелые волосяные фолликулы с начальными признаками формирования волосяных стержней. При более высокой дифференцировке этой разновидности базалиомы иногда находят структуры, напоминающие эмбриональные волосяные зачатки, а также клетки, содержащие гликоген, аналогично клеткам наружного эпителиального слоя луковицы волоса.
- **БКР с сальной дифференцировкой** встречается редко, характеризуется появлением среди базалиоидных клеток очагов или отдельных клеток, напоминающих по структуре клетки сальных желез. Некоторые из них крупные, перстневидные, со светлой цитоплазмой и эксцентрически расположенными ядрами. При окраске суданом III в них выявляется жир. Жиросодержащие клетки значительно менее дифференцированы, чем в нормальной сальной железе, между ними и окружающими базалиоидными клетками наблюдаются

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 447

переходные формы. Это свидетельствует о том, что данный тип базалиомы гистогенетически связан с сальными железами.

Дифференциальный диагноз

- Узелковая форма БКР: доброкачественные опухоли потовых желез и волосяных фолликулов.
- Язвенная форма БКР: плоскоклеточный рак, злокачественные аналоги доброкачественных придатковых опухолей, лейшманиоз.
- Пигментированная форма БКР: доброкачественное и злокачественное лентиго.
- Поверхностная форма БКР: ББ, хронические очаговые воспалительные дерматозы, АК, дискоидная красная волчанка.
- Склеродермоподобная форма БКР: рубцовые поражения кожи.
- Фиброэпителиальная форма БКР: фибропапиллома, солидная трихоэпителиома, дерматофиброма.

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение, электроиссечение, криодеструкция, лазерное испарение, близкофокусная рентгенотерапия, фотодинамическая терапия.

Применяют также местную химиотерапию и терапию интерфероном:

Фторурацил, 1—2—5% мазь, местно 2 р/сут, 1 нед, затем перерыв 1 нед и повторные курсы (всего 4—6)

±

Интерферон альфа-2а внутрикожно (обкалывания опухоли) 1,5 млн МЕ через день, всего на курс 13—15 млн МЕ (при крупных очагах проводят 3—4 курса с перерывом 2—2,5 мес между ними).

Прогноз

В целом благоприятный, поскольку БКР метастазирует очень редко в случае его трансформации в метатипическую форму. Процент рецидивов довольно высокий, по некоторым данным, до 17—20%.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 448

Волосяная киста

Волосяная киста (ВК) — доброкачественный порок развития волосяного фолликула.

Эпидемиология

Обычно возникает у женщин среднего возраста.

Этиология и патогенез

ВК наследуются по аутосомно-доминантному типу. Гистогенетически ВК связана с эпителием перешейка волосяного фолликула.

Клинические признаки и симптомы

ВК могут быть как одиночными, так и множественными, особенно у женщин старше 40 лет; встречаются преимущественно на волосистой части головы, реже на коже спины и других местах.

ВК могут существовать с рождения, но чаще появляются в пожилом возрасте, иногда достигают значительной величины.

Часто наблюдаются семейные формы, наследуемые, вероятно, по аутосомно-доминантному типу.

При любой форме представляют собой внутрикожный узелок или узел с четкими границами, обычно овальной формы, легко смещаемый при пальпации, плотно-эластической консистенции, безболезненный.

При отложении солей кальция могут приобретать консистенцию петрификата. Травма ведет к выраженному отеку, появлению болезненности, гиперемии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинической картины** и данных **биопсии**.

Стенка ВК выстлана эпителием, аналогичным по строению эпителию в области перешейка волосяного фолликула, для которого характерно отсутствие зернистого слоя. Содержимое кисты составляет гомогенный кератин, иногда с отложениями холестерина и кристаллов жирных кислот. В 25% случаев происхо-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 449

дит обызвествление. При разрыве стенки вокруг содержимого ее может наблюдаться гранулематозная гигантоклеточная реакция.

Дифференциальный диагноз

Липома, фибролипома (как солидные, так и множественные).

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение, электроиссечение с обязательным удалением капсулы.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 450

Трихофолликулома

Трихофолликулома — доброкачественная опухоль придатков кожи.

Эпидемиология

Встречается довольно редко, клинически, как правило, не распознается и чаще всего является гистологической находкой. Возраст больных колеблется от 11 до 77 лет (в среднем 47 лет). Опухоль чаще встречается у женщин.

Этиология и патогенез

Гистогенетически трихофолликулома связана с наружными слоями эпителиальной выстилки волосяного фолликула.

Клинические признаки и симптомы

Трихофолликулома чаще всего локализуется на коже носа или околоносовой области, представляет собой одиночную папулу или мелкий узелок телесного цвета, диаметром 0,4—0,6 см округлой формы с гладкой, уплощенной поверхностью и хорошо различимой широкой порой, в центре которой иногда виден пучок тонких, бесцветных пушковых волосков.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинических признаков** и **характерной патоморфологической картины**.

Трихофолликулома может быть разного размера и располагается в дерме и в некоторых случаях в подкожно-жировой ткани. Верхушка образования представлена в виде одной или нескольких кистозно расширенных, иногда искривленных, открытых кнаружи воронок волосяного фолликула. Воронки обычно заполнены роговыми массами. Радиально от эпителиальной выстилки воронки отходят тяжи клеток, формирующие фолликулярные структуры 2-го порядка. Они также могут содержать кистозно расширенные полости, заполненные роговыми массами. Помимо пушковых фолликулов, имеющих связь с эпителием основной воронки, отдельно могут

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 451

располагаться единичные или сгруппированные незрелые пушковые фолликулы. От последних могут отпочковываться комплексы, напоминающие фолликулярные зачатки эмбрионального типа.

Вокруг каждого фолликулярного комплекса, отходящего от центральной воронки, имеется хорошо различимая соединительно-тканная капсула. В тангенциальном срезе фолликулярные структуры могут быть полностью заключены в такую оболочку.

Среди подобных разрастаний встречаются отдельные роговые кисты, а также комплексы мелких клеток с интенсивно окрашенными ядрами. В клетках некоторых фолликулов, несмотря на отсутствие вакуолизации, отмечается большое количество гликогена.

Дифференциальный диагноз

Меланоцитарный невус, фибропапиллома, солидная трихоэпителиома.

Общие принципы лечения

Показано электроиссечение образования.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 452

Трихоэпителиома

Трихоэпителиома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из волосяных фолликулов и содержащая железистые кисты.

Эпидемиология

Возникает преимущественно в молодом и юношеском возрасте.

Классификация

- Солитарная (не врожденная).
- Множественная (врожденная).
- Десмопластическая.

Этиология и патогенез

Трихоэпителиома иногда наблюдается в сочетании с цилиндромой, т.к. между ними имеется близкая гистогенетическая связь. Часты семейные случаи, связанные, вероятно, с аутосомно-доминантным типом наследования.

Клинические признаки и симптомы

Солитарная опухоль имеет вид фибропапилломы.

Множественные элементы располагается главным образом на лице и туловище. Изначально мелкие узелки, диаметр которых редко превышает 0,5 см, возникают на коже носо-губных складок. Постепенно количество их увеличивается, они распространяются параназально, захватывая кожу лба, волосистой части головы, шеи, межлопаточной области, ушных раковин, иногда приводя к окклюзии наружных слуховых проходов. Во многих случаях выражен доминантный краниоцефальный «эпителиоматоз».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов **клинического обследования** и **биопсии**.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 453

При патоморфологическом исследовании обычно на ограниченном участке под неизмененным эпидермисом видны разнообразные по размеру и конфигурации комплексы, спектр которых может включать примитивные «почки», сходные с эмбриональной стадией волосяного фолликула, и образования весьма причудливой конфигурации с наличием структур, напоминающих частично сформированный фолликул. Клетки внутри комплексов явно плоскоэпителиального характера, а по периферии располагаются палисадообразно. Отмечается формирование множества кератинизированных структур типа «роговых жемчужин». В зоне ороговения часто находят гранулы меланина.

В трихоэпителиоме могут быть тубулярные (аденоидные) структуры. В некоторых случаях помимо клеточных комплексов отмечается большое количество плоскоэпителиальных кист. Иногда содержимое кист подвергается обызвествлению.

Дифференциальный диагноз

Базалиома с пилоидной дифференцировкой, туберозный склероз Прингля—Бурневиля. Реакция на щелочную фосфатазу указывает на наличие в трихоэпителиоме рудиментарных волосяных комплексов. Кроме того, при трихоэпителиоме стромальная клеточная инфильтрация состоит из фибробластов, в то время как при базалиоме с пилоидной дифференцировкой стромальная инфильтрация по периферии опухолевых комплексов состоит из лимфоцитов.

Общие принципы лечения

Показаны электроиссечение, лазерное испарение, дермабразия.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 454

Трихолеммома

Трихолеммома — редкая доброкачественная опухоль, гистогенетически связанная с клетками наружного слоя эпителиальной выстилки луковицы волосяного фолликула.

Эпидемиология

Развивается в любом возрасте (средний возраст пациентов — 59 лет). Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез

Особенность развития трихолеммомы связана с клеточными элементами дифференцирующейся опухоли — наружного эпителиального слоя фолликула. В ней образуется специфического вида кератин, минуя гранулярную предстадию, в то время как в верхней части пило-себацейного комплекса волосяного фолликула эпителий эпидермоидного типа, т.е. ороговение происходит через кератогиалиновую стадию.

Возможно, трихолеммома является вирусной бородавкой в стадии редукции. Вирус папилломы человека может индуцировать пролиферацию эпителия любого отдела пило-себацейного комплекса и потовых желез.

При пролиферации эпителия воронки фолликула процесс приобретает вид фолликулярной кератомы, а пролиферация наружной выстилки в зоне луковицы приводит к формированию комплексов светлых клеток по периферии луковицы.

Клинические признаки и симптомы

Клинически напоминает базалиому или СК и, как правило, является гистологической находкой. Опухоль обычно солитарная, небольших размеров с преимущественной локализацией на лице. Множественные опухоли являются составной частью синдрома Кауден.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 455

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При множественном поражении необходима **диагностическая биопсия** одного элемента.

Опухоль дольчатая, располагается в дерме. Дольки опухоли состоят из светлых, полигональных клеток, содержащих гликоген, окруженных по периферии более темными, расположенными палисадообразно. Комплексы опухоли окружены толстой мембраной, аналогичной эозинофильной базальной мембране. Отмечается склонность к кератинизации. Дольки опухоли большей частью располагаются вокруг волосяных фолликулов и растут в тесном соседстве или в связи с эпидермисом. Плоский вариант этой опухоли характеризуется менее выраженными дольками, которые располагаются параллельно эпидермису.

Дифференциальный диагноз

Базалиома, СК.

Общие принципы лечения

Показаны электроиссечение, лазерное испарение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 456

Пиломатрикома

Пиломатрикома — доброкачественная опухоль, гистогенетически связанная с клетками матрикса волосяного фолликула.

Эпидемиология

Встречается чаще в детском и юношеском возрасте. Изредка наблюдаются семейные случаи.

Этиология и патогенез

Гистохимически и электронно-микроскопически доказано, что опухолевые клетки представляют собой клетки незрелого волосяного матрикса.

Резко положительная реакция на SS- и SH-группы в большинстве клеток опухоли и двоякое преломление клеток-теней в поляризационном микроскопе свидетельствуют о тенденции к кератинизации.

Переходные клеточные элементы между матриксными клетками и клетками-тенями являются аналогами таковых при нормальной кератинизации волос: они содержат большое количество тонофибрилл, и в них отсутствует кератогиалиновая стадия кератинизации.

Клинические признаки и симптомы

Опухоль локализуется преимущественно на лице, верхних конечностях или в области плечевого пояса.

На ранних этапах развития характеризуется стремительным ростом, формируя узелок размером 0,5—0,8 см за 1—1,5 мес. Узелок с гладкой или дольчатой поверхностью, плотно-эластической консистенции, с желтоватым оттенком.

Фаза быстрого роста сменяется фазой медленного роста, и узел в течение нескольких лет может достичь величины нескольких сантиметров, приобретая при этом каменисто-плотную консистенцию.

При возникновении пиломатрикомы в стенке ВК длительно существующая опухоль представлена узлом с тонкой стенкой, при пальпации которой определяется флюктуация, а в полости содержится петрификат.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 457

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинического обследования** и результатов **биопсии**.

Характерным патоморфологическим признаком пиломатрикомы на ранних этапах развития является наличие массивных пластов мелких округлых клеток с темными базофильными ядрами и практически неразличимой цитоплазмой — типичных клеток волосяного матрикса. В пределах этих скоплений видны островки постепенной трансформации матриксных клеток в более крупные клетки с бледно окрашенной цитоплазмой с нечеткими границами и пикнотическими, постепенно исчезающими ядрами, вследствие чего они получили название «клеток-теней». Строма опухоли на первых этапах богата сосудами.

В более зрелых образованиях преобладают скопления клеток-теней, сосудистый компонент выражен слабо и преобладают процессы дистрофии с наличием гигантских многоядерных макрофагов и отложениями солей кальция, которые в виде мелких гранулярных масс находятся в клетках-тенях или располагаются в виде аморфных масс, выявляющихся по методу Коссы. В 15—20% случаев наблюдается оссификация.

Среди островков бледноокрашенных клеток с признаками дистрофии часто обнаруживают скопления незрелого кератина, а также пигментированные клетки волосяной луковицы. Иногда пиломатрикома может возникать в стенке ВК.

Дифференциальный диагноз

ВК, кальциноз кожи, остеома кожи.

Общие принципы лечения

Показаны хирургическое иссечение, электроиссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 458

Инвертирующий фолликулярный кератоз

Инвертирующий фолликулярный кератоз — доброкачественная опухоль, гистогенетически связанная с плоскоэпителиальной выстилкой воронки волосяного фолликула.

Эпидемиология

Возникает в любом возрасте, в 80% у лиц старше 50 лет. Несколько чаще опухоль возникает у мужчин.

Этиология и патогенез

Относительно правомочности выделения этого новообразования в самостоятельную нозологическую форму единого мнения нет.

Клинические признаки и симптомы

Преобладающая локализация — кожа лица и волосистой части головы.

Опухоль представляет собой небольшие безболезненные узелки диаметром до 1 см, сероватого цвета, обычно с гиперкератозом.

Клинически не идентифицируются и чаще всего направляются на патоморфологическое исследование с диагнозом вульгарной или себорейной бородавки, кератопапилломы, реже — базалиомы, в случае изъязвления.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинической картины** и данных **биопсии**. При изъязвленных формах — эксцизионная биопсия.

Опухоль представлена широкими, неправильных очертаний акантотическими разрастаниями плоскоэпителиальных клеток различной степени дифференцировки. Среди них встречаются мелкие вытянутые, базалиоидного типа клетки с гиперхромными ядрами, а также крупные клетки шиповатого типа со светлым ядром, четким ядрышком, широким ободком просветленной цитоплазмы и выраженными межклеточными мостиками. Между этими 2 типами имеются разнообразные переходные формы.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 459

Базалиоидные элементы группируются преимущественно по периферии комплексов. В фолликулярной кератоме имеет место диффузная и очаговая кератинизация, характерная для воронки волосяного фолликула и межфолликулярного эпидермиса.

Не менее характерным признаком является мелкоочаговая кератинизация в виде «завихрений». Это обычно небольшие овальные или округлые скопления концентрически сгруппированных эпителиоцитов, которые уплощаются по направлению к центру и содержат кератин. Характерно также наличие роговых кист довольно крупных размеров, порой неправильной конфигурации, а также очагов дискератоза.

Пучки тонофиламентов укорочены, а в клетках центральных отделов образования отмечены пучки тонофиламентов без определенной ориентации. В строме вокруг опухолевых разрастаний обнаруживают воспалительные инфильтраты лимфо-гистиоцитарного характера.

Дифференциальный диагноз

Вульгарная и себорейная бородавка, кератопапиллома, плоскоклеточный рак, кератоакантома, эккринная порома.

Общие принципы лечения

Показаны электроиссечение, хирургическое иссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 460

Эккринная порома

Эккринная порома — доброкачественная опухоль, гистогенетически связанная с внутриэпидермальным отделом протока потовой железы, так называемым акросирингиумом.

Эпидемиология

Средний возраст больных 67 лет. Предполагается, что соотношение больных по полу примерно равное либо с некоторым преобладанием мужчин.

Классификация

- Внутриэпидермальный вариант (простая гидраканто-ма).
- Внутридермальный вариант (опухоль дермального протока).

Этиология и патогенез

Неизвестны. Обычно опухоль возникает на неповрежденной коже, однако возможно появление поромы на фоне хронического постлучевого дерматита.

Клинические признаки и симптомы

Опухоль возникает преимущественно на коже конечностей, хотя локализация может быть самой различной. Опухоль преимущественно солитарная, но имеются наблюдения множественных поражений.

Клинически опухоль проявляется в виде узелка цвета кожи диаметром не более 1—2 см с гладкой, блестящей поверхностью с телангиэктазиями. Цвет может быть бледно-розовый или темно-красный, иногда темно-коричневый. Поверхность вместо гладкой может быть с шелушением, папилломатозом, неравномерным гиперкератозом.

Длительность существования от нескольких месяцев до 10 лет и более.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании результатов **цитологического исследования** и **биопсии**.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 461

Опухоль состоит из солидных разрастаний или анастомозирующих тяжей мономорфных, мелких, базалоидного типа клеток с базофильными ядрами и умеренно выраженной бледной или слегка базофильной цитоплазмой. Клетки соединены межклеточными мостиками. В пределах пластов опухолевых клеток встречаются протоковые структуры с PAS-положительной кутикулой и кистозные расширения. Встречаются мелкие очаги с признаками кератинизации, прослойки соединительной ткани с сосудами и лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией. Гистохимически в клетках опухоли обнаруживают ферменты, типичные для клеток эккринной дифференцировки, такие, как фосфорилаза и сукцинатдегидрогеназа, а также гликоген, как и в клетках эпителия протоков эмбриональных эккринных желез. Электронно-микроскопически показано, что основная масса опухолевых клеток имеет четкие признаки плоского эпителия. В цитоплазме имеются пучки тонофиламентов, плазматические мембраны формируют узкие тонкие плазматические выросты, которые с помощью многочисленных десмосом контактируют с аналогичными выростами соседних клеток. Концентрически расположенные клетки формируют протоковые структуры, на люминальной поверхности которых видны многочисленные короткие, плотно расположенные микроворсинки. Довольно характерно наличие плоскоэпителиальных клеток с внутрицитоплазматическими протоками, расположенными центрально, с микроворсинками, выстилающими их просвет и окруженными толстыми пучками тонофиламентов.

Дифференциальный диагноз

Себорейная бородавка, базалиома, светлоклеточная акантома, беспигментная меланома.

Общие принципы лечения

Электроиссечение, хирургическое иссечение, лазерное испарение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 462

Эккринная спираденома

Эккринная спираденома — доброкачественная опухоль потовой железы, гистогенетически связанная с внутридермальным протоком.

Эпидемиология

Довольно редкая опухоль, которая чаще возникает у лиц среднего и молодого возраста (до 40 лет — 72% случаев, у детей до 10 лет — 10,8% случаев), примерно в равном соотношении у мужчин и женщин.

Классификация

Выделяют 6 гистологических вариантов опухоли:
- солидный;
- тубулярный;
- железистый;
- цилиндроматозный;
- ангиоматозный;
- смешанный.

Этиология и патогенез

Изучены мало.

Клинические признаки и симптомы

Локализация опухоли повсеместная, преимущественно на коже верхних отделов туловища, головы, за исключением кожи ладоней, ногтевого ложа, ареолы соска, половых губ, крайней плоти. Преобладают солитарные образования.

Опухоль может возникнуть в виде внутрикожного узла, возвышающегося над уровнем окружающей кожи. Поверхность над выступающим узлом может быть неизмененной или приобретать коричневатый оттенок. Другой клинический вариант возможен в виде экзофитного узла полусферической формы на широком основании с гладкой или слегка бугристой поверхностью розоватого цвета либо узла на более узком основании с полупрозрачной стенкой светло-серого или голубоватого оттенка. Отмечается слабая или умеренно выраженная чувствительность опухоли к тактильным или температурным воздействиям. Болезненность может появляться спонтанно в виде кратковременных

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 463

приступов. Около 5% опухолей изъязвляются и кровоточат. Редким вариантом этой опухоли является множественная зостериформная эккринная спираденома.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Показаны цитологическое исследование мазка-скарификата или пунктата, а также биопсия.

Опухоль характеризуется множественными инкапсулированными узелками в дерме, состоящими из 2 основных типов клеток — более крупных со светлыми пузырьковидными ядрами и умеренно базофильной цитоплазмой, т.н. светлых клеток, и мелких, со скудной цитоплазмой и гиперхромными ядрами — «темных» клеток. Последние занимают по отношению к первым периферическое положение, образуя палисадообразные структуры. «Темные» и «светлые» клетки могут располагаться в узлах без всякой ориентации или формировать структуры в виде тубул, центральную часть которых составляли «светлые» клетки, а по периферии в один ряд располагаются «темные» клетки.

Патогномоничным является наличие незрелых сосудов синусоидного типа, заполненных кровью или лимфоподобной жидкостью.

В опухоли имеется 2 типа клеток: недифференцированные базалиоидные клетки с мелкими темными ядрами и дифференцированные клетки с крупными светлыми ядрами. Большинство дифференцирующихся клеток незрелые. В большинстве случаев преобладают протоковые структуры, внутренняя поверхность которых покрыта короткими, плотно расположенными микроворсинками (признак внутридермальной протоковой дифференцировки). Вокруг просветов некоторые клетки имеют большое количество микроворсинок и хорошо развитые тонофиламенты. Признаки, свойственные секреторному отделу потовой железы в виде «мукозных» и миоэпителиальных клеток, как правило, отсутствуют. «Гиалиновые» мембраны вокруг и внутри опухолевых узелков при цилиндроматозном варианте спираденомы состоят из мультиплицированной базальной мембраны.

Дифференциальный диагноз

Гломус-ангиома, опухоли из оболочек периферических нервов, эккринная акроспирома.

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение, электроиссечение, лазерное испарение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 464

Эккринная акроспирома

Эккринная акроспирома — доброкачественная опухоль потовой железы, гистогенетически связанная с верхним отделом внутридермальной части протока.

Эпидемиология

Соотношение по полу, по данным разных авторов, различное — от 1:1 до преобладания женщин 3:2 и 9:1. В 80% случаев пациенты старше 40 лет.

Классификация

- Солидный вариант.
- Кистозный вариант.

Клинические признаки и симптомы

В 99% опухоль солитарная. Локализация повсеместная — в 50% на коже головы, в 21% — на коже конечностей, 20% — на коже туловища. Длительность существования опухоли — от нескольких месяцев до 12 лет.

Клинически представляет собой солитарный узел — внутридермальный, экзофитный либо смешанного характера диаметром 0,5—2 см и более, полушаровидной формы, плотно-эластической консистенции, на широком основании, покрытый неизмененной кожей, иногда изъязвляющийся. В 15—20% случаев отмечается выделение из опухоли прозрачной жидкости и примерно в таком же проценте регистрируется болезненность.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Показаны цитологическое исследование мазка-скарификата или пунктата, а также биопсия.

Опухоль представлена компактными клеточными скоплениями в виде четко контурированных пластов или группы узелков, расположенных в верхних слоях дермы, без связи с эпидермисом или в тесной связи с ним. Почти в половине случаев скопления клеток располагаются в кистах или кистозообразных структурах с двухрядной эпителиальной выстилкой.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 465

Новообразование в большинстве случаев представлено 3 типами клеток, соотношение которых может варьировать:

- основной клеточный элемент акроспиромы — полигональные или овальные клетки с интенсивно окрашенной цитоплазмой и умеренно гиперхромными, мономорфными ядрами. Клетки тесно прилежат друг к другу, часто располагаются вокруг капилляров и склонны к пучковой группировке;
- второй тип — четко контурированные клетки округлой или полигональной формы со светлой цитоплазмой, богатой гликогеном. Опухоли с преобладанием светлых клеток рассматриваются некоторыми авторами в качестве самостоятельной нозологической формы из группы гидраденом;
- третий тип — клетки плоского эпителия, иногда формирующие типичные очаги дискератоза в виде «завихрений».

Внутри долек среди клеточных элементов выявляются различных размеров просветы тубулярных структур, хотя последние могут и отсутствовать. Часто обнаруживают кистозные щели, содержащие слабоэозинофильное гомогенное вещество. Просветы тубулярных структур выстланы кубическими клетками протоков эккринных желез или призматическими секреторными клетками, проявляющими голокриновую секрецию.

Дифференциальный диагноз

- **Клинически**: с другими придатковыми опухолями кожи — спираденомой, поромой, цилиндромой, а также с гломус-ангиомой, базалиомой, нейрофибромой.
- **Гистологически**: с поромой, метастазом почечноклеточной аденокарциномы, светлоклеточным вариантом плоскоклеточного рака, трихолеммомой.

Общие принципы лечения

Электроиссечение, хирургическое иссечение (в зависимости от размеров образования).

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 466

Сирингома

Сирингома — доброкачественный порок развития (гамартома) потовых желез.

Эпидемиология

Почти 75% пациентов — женщины, возраст которых варьирует от 10 до 90 лет (средний возраст — 55 лет). Частота сирингомы у больных с синдромом Дауна в 30 раз выше, чем в популяции больных с другими психическими заболеваниями. Сирингома является составной частью синдрома *Nicolau—Balus* (эруптивная сирингома, милиарные кисты и вермикулярная атрофодермия). Нередко сочетается с доброкачественными опухолями или пороками развития кожи. Нередки семейные случаи.

Этиология и патогенез

Изучены мало.

Клинические признаки и симптомы

Опухоль чаще множественная, располагается симметрично на лице, особенно в области век, на груди, реже в других местах.

У женщин ее появлению способствуют половое созревание, беременность, прием гормональных препаратов. Кроме этого, описана локализация сирингомы на вульве, пенисе, проксимальных фалангах кистей. Сирингома, локализованная на волосистой части головы, может сопровождаться диффузной алопецией. Визуально сирингомы представляют собой мелкие узелки, немного выступающие над поверхностью кожи, слегка блестящие, как бы с полупрозрачной поверхностью, или желтоватого оттенка. Солитарная сирингома встречается редко.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинической картины** и данных **биопсии**.

В поверхностных и средних отделах дермы располагается большое количество мелких и средних размеров кист округлой или овальной формы, выстланных двумя слоями эпителиальных клеток. Слой кле-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 467

ток, прилежащих к базальной мембране, уплощен, ядра их интенсивно окрашены; слой, обращенный в полость кисты, состоит из более светлых кубических или призматических клеток. Содержимое кист гомогенное или слегка зернистое. Кроме кист, в сирингоме имеются тонкие тяжи мелких клеток с темными ядрами. Некоторые тяжи на одном из полюсов кистозно расширены, напоминая по форме головастиков, что типично для этой опухоли. Могут наблюдаться кисты, выстланные многослойным плоским эпителием и заполненные слоистыми массами кератина. Эти кисты иногда разрываются, их содержимое попадает в дерму, вызывая гигантоклеточную реакцию, а затем кальцифицируется. Иногда в кистах сирингомы отмечается выраженная пролиферация клеток выстилки с образованием солидных тяжей, прорастающих в базальную мембрану. Строма опухоли большей частью не изменена, но иногда в ней обнаруживают лимфогистиоцитарные инфильтраты. Помимо обычного варианта гистологического строения описан светлоклеточный вариант сирингомы.

При гистохимическом исследовании выявляется активность ферментов, характерных для эккринных желез, — сукцинатдегидрогеназы, фосфорилазы и лейцинаминопептидазы, в то время как лизосомальные ферменты, характерные для апокринных структур (кислая фосфатаза и β-глюкуронидаза), выявляются очень слабо. Светлоклеточный вариант сирингомы характеризуется высоким содержанием гликогена.

При электронной микроскопии в клетках, выстилающих тубулярные структуры, видны микроворсинки, довольно много лизосом и тонофиламентов.

Дифференциальный диагноз

Красный плоский лишай, множественная трихоэпителиома, контагиозный моллюск. Солитарную сирингому дифференцируют с аденоидной базалиомой.

Общие принципы лечения

Электрокоагуляция волосковым электродом, лазерное испарение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 468

Хондроидная сирингома

Хондроидная сирингома — доброкачественная опухоль кожи, состоящая из эпителиального и миксоидного (хондроидного) компонентов.

Эпидемиология

Чаще возникает у мужчин (2—3:1). Практически все опухоли солитарные.

Этиология и патогенез

Изучены мало.

Клинические признаки и симптомы

Преобладающая локализация — кожа головы и шеи, изредка на конечностях (1%), туловище (4%).

Опухоль имеет вид узелка небольших размеров, располагается либо в дерме, либо несколько выступает над поверхностью кожи, поверхность ее гладкая, иногда с полупрозрачной стенкой, изредка изъязвлена. При пальпации плотно-эластической консистенции. Рост медленный, может существовать годами. Клинически напоминает кистозную базалиому.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Показаны цитологическое исследование мазка-скарификата или пунктата, а также биопсия.

Гистологическое строение опухоли довольно разнообразное, но во всех случаях имеют место эпителиальный компонент и пролиферация соединительной ткани с признаками миксоматоза, нередко с образованием хондроидных участков. Соотношение эпителиального и соединительно-тканного компонентов широко варьирует. Различают 2 гистологических типа эпителиального компонента: тубулярный и кистозный.

Опухоль тубулярного типа состоит из многочисленных узких тяжей с разветвлениями, лежащих в гиалинозно-муцинозной строме. Просветы тубулярных структур выстланы 2 слоями эпителиальных клеток: одни из них обращены в просвет, имеют призматическую форму, другие (на периферии) — плоские. В мукоидной строме, кроме того, обнаруживают

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 469

единичные или в виде конгломератов пролиферирующие плоские клетки. В большинстве случаев просветы тубулярных структур содержат аморфное эозинофильное PAS-положительное диастазо-резистентное вещество.

Кистозный тип опухоли состоит большей частью из мелких кистозных полостей, а также мелких групп и тяжей эпителиальных клеток. Их просвет покрыт только одним слоем плоских эпителиальных клеток, от которых в строму отходят пролифераты в виде «хвостиков». Строма опухоли базофильная, содержит мукоидные субстанции. Фибробласты и отдельные эпителиальные клетки, находящиеся в ней, имеют светлый ореол, чем напоминают клетки хряща. При окраске толуидиновым синим обнаруживают метахромазию, устойчивую к гиалуронидазе, что свидетельствует о наличии в опухоли хондроитинсульфатов.

Дифференциальный диагноз

Базалиома, смешанная опухоль слюнной железы.

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение, электроиссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 470

Папиллярная сирингоаденома

Папиллярная сирингоаденома — редкая высокодифференцированная доброкачественная опухоль потовой железы, гистогенетически связанная с ее протоком.

Эпидемиология

Чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), средний возраст пациентов 45 лет.

Этиология и патогенез

Изучены недостаточно. По поводу гистогенеза опухолевых элементов мнения авторов различны.

Возможно, папиллярная сирингоаденома представляет сборную группу новообразований, частично с эккринной, частично с апокриновой дифференцировкой.

Клинические признаки и симптомы

У $^2/_3$ пациентов опухоль локализуется на коже средних и дистальных отделов конечностей, представляет собой образование в виде четко отграниченного узелка полушаровидной формы, иногда с полупросвечивающей стенкой, диаметром 0,5—1,5 см.

Изредка в центральной части опухоли возникает эрозия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Показаны **цитологическое исследование мазка-скарификата** или **пунктата**, а также **биопсия**.

Патоморфологическая картина характеризуется папилломатозом эпидермиса, эпидермальные выросты проникают в дерму с образованием кист. Паренхиму опухоли составляют сосочковые разрастания покрытые 2- или многорядным железистым эпителием. Клетки, обращенные в просвет, высокие, призматические, с овальными ядрами и эозинофильной цитоплазмой, обычно с признаками активной голокриновой секреции. Клетки, обращенные к окружающей дерме, мелкие, кубовидные с округлыми темными ядрами и

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 471

скудной цитоплазмой. Сосочки богаты стромой с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией.

Кроме сосочков и кист в опухоли нередко присутствуют переплетающиеся между собой тубулярные структуры, выстланные двухслойным эпителием. В просветах тубул обильное гранулярное эозинофильное PAS-положительное содержимое, устойчивое к диастазе, и некротический детрит.

Эпидермис над сосочками часто изъязвляется, по краям изъязвления отмечается акантоз. Диагностическим признаком папиллярной сирингоаденомы является наличие густого инфильтрата в дерме, особенно в сосочках стромы опухоли, состоящего из плазмацитов. Часто в опухоли обнаруживают незрелые сальные железы и волосяные структуры.

Дифференциальный диагноз

Базалиома.

Общие принципы лечения

Показаны электроиссечение, хирургическое иссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 472

Гидраденома

Гидраденома — редкая доброкачественная, многодольчатая опухоль потовой железы, локализующаяся в дерме, гистогенетически имеющая как эккринную, так и апокриновую дифференцировку.

Эпидемиология

Редкая опухоль, одинаково часто встречающаяся у мужчин и женщин; 80% больных старше 40 лет.

Классификация

Гистологически выделяют 2 основных формы гидраденом:

- пороидную (5%) с эккриной дифференцировкой;
- светлоклеточную (95%) с апокриновой дифференцировкой.

Этиология и патогенез

Гистохимическими и электронно-микроскопическими методами выявлены признаки секреции апокринового типа.

Ультраструктурные исследования выявили выраженный комплекс Гольджи и электронно-плотные образования с «отшнуровкой» апикальной части клеток (секреторные гранулы) в просвет протока.

Клинические признаки и симптомы

В 50% случаев гидраденома локализуется на коже лица и волосистой части головы, в 21% — на коже конечностей, в 20% — на туловище. Вопреки общепринятому мнению, только в 6 наблюдениях опухоль локализовалась в коже молочной железы и не зарегистрировано ни одного случая ее локализации на вульве и перианальной области.

Как правило, гидраденома представляет собой кистозоподобный, четко отграниченный кожный и/или внутрикожный узелок, серовато-голубоватого оттенка диаметром 1—3 см, из которого иногда выделяется светлая или сукровичная жидкость; в 15% случаев образование изъязвляется.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 473

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинических признаков и цитологического исследования мазка-скарификата или пунктата.

Пороидная форма: при лупном увеличении многодольчатая с различным соотношением солидного и кистозного компонента. Опухоль чаще кистозная, локализуется в глубоких отделах дермы, окружена фиброзной капсулой, с покрывающим ее эпидермисом не связана. Стенки кисты выстланы кератинизированным эпителием, в просвете обнаруживают тубулярные структуры, сосочковые выросты. Цитологически определяются пороидные (типа эккринной поромы) и кутикулярные клетки, очаги некроза, ядерный полиморфизм, иногда многоядерные макрофаги. Пороидные клетки — мелкие темные со скудной цитоплазмой, кутикулярные клетки — более крупные со светлой цитоплазмой и межклеточными мостиками, напоминают кутикулярные клетки нормального протока эккринной потовой железы.

Светлоклеточная форма: выделяют солидный, кистозный и солидно-кистозный варианты. По клеточному составу они могут содержать светлые клетки, сквамоидные (эозинофильные, гранулярные, полигональные) клетки, муцинозные клетки и клетки апокринового типа, выстилающие тубулярные структуры. Последние присутствуют практически в любом варианте гидраденомы. Опухоль обычно располагается в дерме, но иногда отмечается непрерывная связь с гиперпластическим эпидермисом и воронкой фолликула. В цитоплазме светлых клеток высокое содержание гликогена, который удаляется при обработке диастазой. Сквамоидные клетки имеют округлое или овальное ядро, малозаметные ядрышки и мелкодисперсный хроматин. В цитоплзме много тонофиламентов. Муцинозные клетки трудно определяемы в гидроаденоме, они обычно выстилают кистозные полости и характеризуются баллоновидной цитоплазмой, богатой муцином. Клетки, выстилающие тубулы, могут быть 2 типов — призматические и цилиндрические. Первые выстилают протокоподобные структуры (признак протоковой дифференцировки), вторые выстилают железистоподобные структуры и в какой-то степени отражают дифференцировку в сторону секреторной части апокриновой железы.

Дифференциальный диагноз

Пороидный вариант гидраденомы необходимо дифференцировать с простой гидракантомой, эккринной поромой; в обоих случаях гидраденома не связана с эпидермисом.

Кроме того, гидраденому дифференцируют с базалиомой, метастазом почечно-клеточного рака, трихолеммомой.

Общие принципы лечения

Показаны хирургическое иссечение, электроиссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 474

Цилиндрома

Цилиндрома — доброкачественная опухоль потовой железы со смешанной дифференцировкой эккринного и апокринового типа.

Эпидемиология

Гораздо чаще возникает у женщин (10:1) начиная с 3-й декады жизни (наиболее часто — в 60—70 лет).

Классификация

Различают 4 **морфологических варианта** цилиндромы:
- недифференцированный;
- гидраденоматозный;
- трихоэпителиоматозный;
- смешанный.

Этиология и патогенез

Примерно в 10% случаев цилиндрома наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной степенью пенетрантности. Участвует в качестве одного из компонентов сложных гамартом кожи, которые могут иметь самые различные комбинации, например цилиндрома-трихоэпителиома-аденома околоушной железы, цилиндрома-эккринная спираденома-аденома околоушной железы, цилиндрома-трихоэпителиома-милиум (у мужчин одной семьи в 3 поколениях), наследственная множественная цилиндрома-гиперлипидемия II типа, семейная цилиндрома-трихоэпителиома-милиум-спираденома.

Гистогенетическим источником цилиндромы являются различные комбинации элементов эпидермиса и эмбриональных зачатков пило-себацейного и апокринового комплекса.

Иммуноморфологические исследования выявляют экспрессию α-1-антихемотрипсина, лизоцима, глобулинового фактора 1 женского молока, α-гладкомышечного актина и цитокератинов 8 и 18, что трактуют как признак гистогенетической связи с секреторным отделом апокриновой железы. В то же время положительную экспрессию фактора роста нервов, белка S-100, CD44, CD34 расценивают как доказательство гистогенетической связи с секреторным отделом эккринных желез. Помимо цитокератинового профиля

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 475

(7, 8, 18), свойственного секреторным отделам, выявляется также цитокератин 14, характерный для протоковой дифференцировки.

Клинические признаки и симптомы

Опухоль представлена в виде папул, узелков или узлов с гладкой поверхностью, различного оттенка розового цвета, с четкими границами, плотно-эластической консистенции, диаметром ≤ 3 см; локализуется на коже головы, шеи. Изредка опухоль может содержать кистозный компонент, придающий ей синеватый оттенок. В 90% случаев узлы солитарные. Множественные поражения на волосистой части головы носят название «тюрбанной опухоли».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза необходима **биопсия**.

Патоморфологически опухоль состоит их долек различного размера обычно округлой формы, содержащих 2 типа клеток:

- в центральных отделах — клетки с крупными ядрами и обильной цитоплазмой;
- по периферии — клетки с мелкими ядрами и скудной цитоплазмой, иногда формирующие палисадные структуры.

Дольки окаймлены толстыми эозинофильными гиалиноподобными отложениями, представляющими собой вещество мультиплицированной базальной мембраны. Частично скопления этого вещества видны внутри долек между опухолевыми клетками. Протоковые структуры в некоторых дольках имеют просвет, ограниченный призматическими клетками с эозинофильной цитоплазмой и содержат на внутренней поверхности кутикулу. Изредка тубулы, расширяясь, образуют кистозные структуры. Встречаются очаги ороговения и фолликулярной дифференцировки. Строма опухоли иногда содержит значительное количество муцина, в котором определяется гиалуроновая кислота. Эозинофильное вещество, располагающееся вокруг и внутри опухолевых долек, содержит все компоненты базальной мембраны — коллаген IV и V типов, ламинин, фибронектин, протеогликаны. Вещество дает положительную PAS-реакцию и устойчиво к диастазе.

Дифференциальный диагноз

Трихоэпителиома, дерматофиброма, нейрофиброма, лейомиома.

Общие принципы лечения

В зависимости от размера элемента — электроиссечение или хирургическое иссечение. При множественном поражении кожи скальпа — хирургическое иссечение с пластикой свободным лоскутом.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 476

Доброкачественная фиброзная гистиоцитома

Доброкачественная фиброзная гистиоцитома (дерматофиброма, гистиоцитома, склерозирующая гемангиома) — доброкачественная опухоль кожи соединительно-тканного генеза.

Эпидемиология

Возникает чаще у молодых женщин, преимущественно на нижних конечностях.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ различают следующие **гистологические варианты** опухоли:

- клеточная доброкачественная фиброзная гистиоцитома;
- аневризматическая доброкачественная фиброзная гистиоцитома;
- эпителиоидная доброкачественная фиброзная гистиоцитома;
- атипичная (псевдосаркоматозная) доброкачественная фиброзная гистиоцитома.

Этиология и патогенез

В качестве этиологического фактора рассматривают микротравмы, укусы насекомых. Составными элементами любого варианта дерматофибромы являются клетки фибробластического ряда, волокнистые субстанции и сосуды в различных соотношениях. Фибробластические элементы опухоли имеют склонность к фагоцитозу, поэтому в них часто содержатся липиды и железо.

Клинические признаки и симптомы

Одиночное, реже множественное, узелковое или бляшковидное образование диаметром около 1 см, незначительно возвышающееся в центре. Пальпаторно опухоль плотная, легко смещается, поверхность гладкая, иногда гиперкератотическая, веррукозная. Цвет чаще красновато-коричневый, более насыщенный в старых элементах. Множественные диссеминирован-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 477

ные мелкие дерматофибромы могут сочетаться с остеопойкилией (синдром Бушке—Оллендорфа).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза необходима **биопсия**.

Гистологическая картина вариабельна. В связи с этим некоторые авторы варианты дерматофибромы выделяют в отдельные нозологические формы. По нашему мнению, целесообразно считать эти опухоли разновидностями дерматофибромы, поскольку их морфологические признаки и гистогенез являются сходными. Различия состоят в преобладании того или иного компонента и степени их зрелости.

- **Фиброзный тип** характеризуется преобладанием зрелых и молодых коллагеновых волокон, располагающихся в различных направлениях, местами в виде пучков с завихрениями и муаровых структур. Участки молодого коллагена окрашиваются гематоксилином и эозином в бледно-голубой цвет, волокна располагаются отдельно, а не в виде пучков. Клетки преимущественно зрелого вида (фиброциты), но могут быть и молодые формы — фибробласты. Опухоль иногда резко отграничена от окружающей дермы, иногда же ее границы расплывчатые.
- **Клеточный тип** характеризуется наличием большого количества клеточных элементов, в основном фибробластов, окруженных небольшим количеством коллагеновых волокон. Среди фибробластов располагаются, иногда в виде гнезд, гистиоциты. Они крупнее фибробластов, ядра их овальные, в цитоплазме содержится значительное количество липидов и гемосидерина. В некоторых опухолях преобладают гистиоциты, среди которых располагаются (иногда в большом числе) клетки Тутона — крупные клетки с многочисленными ядрами, иногда сгруппированными, в массивной цитоплазме. Периферические отделы цитоплазмы этих клеток содержат двоякопреломляющие липиды, иногда могут встречаться типичные ксантомные клетки. В тех случаях, когда последние преобладают, располагаясь в виде гнезд среди фибробластических элементов, подобный вариант дерматофибромы называют **фиброксантомой**. Строма клеточного типа дерматофибромы состоит из нежных, рыхло расположенных коллагеновых волокон, местами с наличием ритмичных структур.
- При всех вариантах дерматофибромы обнаруживают сосуды различного калибра с набухшими эндотелиоцитами. В некоторых случаях среди клеточных элементов и волокнистых структур находятся в большом количестве капиллярные сосуды, что дает основание некоторым авторам называть подобную опухоль склерозирующей гемангиомой. Иногда наряду с сосудами капиллярного типа наблюдаются более крупные сосуды с резко расширенными просветами, имеющими вид щелей, располагающиеся в соединительной ткани, где коллагеновые волокна образуют характерные муаровые структуры. В фибробластических элементах обнаруживают двоякопреломляющие липиды (**ангиофиброксантома**, по классификации А.К. Апатенко).

Дифференциальный диагноз

Выбухающая дерматофибросаркома.

Общие принципы лечения

Необходимо хирургическое иссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 478

Дерматофибросаркома выбухающая

Дерматофибросаркома выбухающая — соединительнотканная опухоль с деструирующим ростом, склонная к рецидивам.

Эпидемиология

Обычно возникает в 3—4-е десятилетие жизни, несколько чаще у мужчин.

Классификация

Помимо основного варианта, выделяют пигментную форму.

Этиология и патогенез

Большинство авторов считают основными клетками опухоли фибробласты с активным синтезом коллагена в хорошо развитой эндоплазматической сети. Клетки имеют церебриформные ядра, и часть из них окружены материалом, напоминающим прерывающиеся базальные мембраны, что не исключает их генез из периневральных или эндоневральных элементов.

Клинические признаки и симптомы

Преобладающая локализация — кожа туловища и бедер. Волосистая часть головы, лицо, шея поражаются редко.

Клинически характеризуется наличием одиночных склеродермоподобных узловатостей, вначале плоских, затем в различной степени выступающих над уровнем кожи, с гладкой или бугристой поверхностью и телеангиэктазиями. Рост в большинстве случаев медленный, возможно изъязвление, выражена склонность к рецидивированию (до 30—50%). Хотя для опухоли характерен местно-деструирующий рост, возможны варианты с метастазированием в регионарные лимфатические узлы и внутренние органы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза необходимы **рентгенография легких**, **УЗИ печени**, **биопсия**.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 479

Клетки опухоли обычно дифференцированные, что напоминает дерматофиброму, но степень дифференцировки в различных участках неодинаковая. Наличие крупных атипичных ядер и патологических митозов позволяет диагностировать дерматофибросаркому. Во многих участках наблюдается формирование коллагена; фибробласты располагаются в виде пучков, идущих в различных направлениях, часто в виде колец. Гигантских клеток мало, иногда они отсутствуют. В строме опухоли местами определяются участки ослизнения. Обычно опухоль занимает всю дерму и проникает в подкожный жировой слой. Эпидермис атрофичный, иногда с явлениями инвазии клетками опухоли и деструкции.

Дифференциальный диагноз

Фибросаркома, дерматофиброма, диффузная форма нейрофибромы, лейомиосаркома, веретеноклеточная меланома.

Общие принципы лечения

Необходимо радикальное хирургическое иссечение.

Прогноз

Относительно благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 480

Липома

Липома — доброкачественная опухоль жировой ткани.

Эпидемиология

Встречается в любом возрасте, чаще у женщин, рост медленный, может достигать значительных размеров.

Классификация

Множественный липоматоз имеет 3 разновидности:
- болезнь Деркума (*lipomatosis dolorosa*);
- доброкачественный симметричный липоматоз, или болезнь Маделунга;
- семейный липоматоз.

Этиология и патогенез

Важная роль в развитии липомы отводится метаболическим изменениям, обусловленным недостаточностью регуляторных белков-ферментов.

Семейный липоматоз наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется в молодом возрасте.

Клинические признаки и симптомы

Опухоль проявляется единичными или множественными подкожными узлами, округлыми или дольчатыми, мягкоэластической консистенции, как правило, не спаянными с кожей. При множественном симметричном липоматозе очаги крупные, сливающиеся между собой, эластической консистенции, локализующиеся чаще на шее, в затылочной области, верхней части туловища и проксимальных отделах конечностей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза необходимо **цитологическое исследование пунктата**.

Микроскопически опухоль построена по типу обычной жировой ткани и отличается от нее размерами долек и жировых клеток. Последние либо бывают очень

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 481

мелкими, либо достигают гигантских размеров. В некоторых случаях между дольками и отдельными жировыми клетками имеется разрастание соединительной ткани, иногда значительное, образуется фибролипома. При наличии в ней большого количества сосудов опухоль называют **ангиолипомой**.

При болезни Деркума гистологическая картина часто аналогична описанной выше, однако в некоторых случаях наблюдается структура ангиолипомы или гранулематозное строение с наличием гигантских клеток инородных тел.

При доброкачественном симметричном липоматозе и семейном множественном мультицентрическом липоматозе узлы имеют структуру обычной липомы. При системной форме множественного липоматоза кроме зрелых жировых клеток обнаруживают недифференцированные мезенхимальные, а также промежуточные клетки, содержащие в своей цитоплазме различное количество липидов. В хорошо дифференцированных участках видны зрелые жировые клетки, обычно расположенные в мукоидной строме, в менее дифференцированных зонах имеются липобласты различной степени зрелости, содержащие липиды, а также участки, состоящие из фибробластических элементов.

Дифференциальный диагноз

Нейрофиброматоз, липосаркома.

Общие принципы лечения

Показано хирургическое иссечение солитарных образований.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 482

Лейомиома

Указатель описаний ЛС

α-адреноблокаторы
Празозин

Блокаторы кальциевых каналов
Нифедипин

Лейомиома — доброкачественная опухоль из гладкомышечных клеток.

Эпидемиология

Миогенные опухоли составляют около 10% всех мягкотканных новообразований кожи. Соотношение гладкомышечных опухолей и новообразований из поперечно-полосатых мышц 100:1. Пилярные лейомиомы составляют около 10% всех лейомиом кожи. Множественные формы встречаются гораздо чаще, чем солитарные. Соотношение женщин и мужчин 2:1, при семейных случаях — 8:1, при спорадических случаях — 5:1.

Классификация

- Лейомиома, развивающаяся из мышцы, поднимающей волос (**пилярная лейомиома**).
- **Дартоидная,** или **генитальная лейомиома**, исходящая из гладких мышц оболочки мошонки, женских наружных половых органов или мышц, сжимающих сосок молочных желез.
- **Ангиолейомиома**, развивающаяся из мышечных элементов мелких сосудов кожи.

Модифицированная классификация множественных лейомиом кожи по Е.И. Фадеевой (2002):

- наследственность: наследственная; спорадическая (ненаследственная);
- клинический вариант: множественный изолированный, очаговый, смешанный, особые формы (по типу болезни Дарье, зостериформный вариант, по типу нейрофиброматоза).

Этиология и патогенез

При множественных лейомиомах с аутосомно-доминантным типом наследования обнаружена связь с некоторыми гаплотипами HLA-B8.

Клинические признаки и симптомы

Множественная лейомиома возникает в молодом возрасте, характеризуется появлением мелких узелков цвета нормальной кожи, розового, красного или других оттенков без субъективных ощущений. Узел-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 483

ки увеличиваются в размере и количестве. Первые элементы появляются на конечностях, реже — на спине, груди, лице. Болевые ощущения различной степени имеются практически у всех больных, обычно приступообразного характера, продолжительностью от нескольких минут до 1,5—2 ч. **Солитарная лейомиома** имеет тот же вид, но элементы значительно крупнее.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании **клинических признаков** и результатов **биопсии**.

Опухолевый узел **пилярной лейомиомы** четко отграничен от окружающей дермы и состоит из переплетающихся между собой толстых пучков гладкомышечных волокон, между которыми имеются узкие прослойки соединительной ткани. При окраске по методу Ван-Гизона мышечные пучки окрашиваются в желтый цвет, а соединительная ткань — в красный. Опухоль, развивающаяся из диагональных мышц, без четких границ, имеет аналогичное строение, но пучки мышечных волокон несколько тоньше, лежат более рыхло. Между мышечными пучками в скудной соединительной ткани лежат сосуды капиллярного типа, иногда с очаговыми лимфо-гистиоцитарными инфильтратами. Могут наблюдаться отек и дистрофические изменения. Наличие выраженной соединительно-тканной стромы в безболезненных опухолях, вероятно, является одним из факторов, препятствующих чрезмерному сдавлению нервных волокон при сокращении гладких мышц.

Ангиолейомиома состоит из густого переплетения пучков тонких и коротких волокон, располагающихся местами беспорядочно, местами в виде концентрических структур или завихрений. В ткани опухоли много клеток с вытянутыми ядрами, интенсивно окрашивающимися гематоксилином и эозином. Среди этих элементов обнаруживают много сосудов с нечетко выраженной мышечной оболочкой, непосредственно переходящей в ткань опухоли, в связи с чем сосуды имеют вид щелей, располагающихся между пучками мышечных волокон. В зависимости от характера преобладающих сосудистых структур можно выделить 4 основных типа строения ангиолейомиомы. Наиболее часто встречается ангиолейомиома артериального типа, затем венозного и смешанного, а также малодифференцированные ангиолейомиомы, в которых определяются немногочисленные сосуды, главным образом со щелевидными просветами. В некоторых ангиолейомиомах можно видеть черты сходства с гломус-ангиомами Барре—Массона. Они характеризуются наличием «эпителиоидных» клеток, составляющих основную массу опухоли. В более поздние сроки в ангиолейомиомах можно обнаружить различные изменения вторичного характера в виде резкого расширения сосудов, разрастания соединительной ткани, приводящие к склерозу, геморрагий с последующим образованием гемосидерина.

Дифференциальный диагноз

Нейрофиброматоз, саркома Капоши, лейомиосаркома, невринома.

Общие принципы лечения

Показаны хирургическое иссечение, электроиссечение солитарного элемента.

Для купирования болевых ощущений показаны α-адреноблокаторы в сочетании с блокаторами кальциевых каналов:

Нифедипин внутрь длительно по 10 мг 3 р/сут

+

Празозин внутрь длительно по 0,5 мг 3 р/сут.

Прогноз

При солитарных опухолях благоприятный, при множественных — относительно благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 484

Врожденная гемангиома

Врожденная гемангиома — доброкачественная сосудистая опухоль.

Эпидемиология

Возникает в раннем детском возрасте, чаще у девочек, в 75—90% происходит инволюция к 7-летнему возрасту.

Классификация

- Капиллярная гемангиома.
- Кавернозная гемангиома.

Этиология и патогенез

В основе развития опухоли лежит пролиферация эндотелиоцитов с образованием капилляров, что подтверждается положительной реакций с Е-селектином. Кожные поражения часто могут быть маркерами скрытых ангиом внутренних органов.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее частая локализация — голова и шея.

- **Капиллярная гемангиома** характеризуется синюшно-красными или багровыми пятнами, иногда выступающими над поверхностью кожи, бледнеющими при надавливании. Вариантом является звездчатая ангиома в виде точечного красного пятна с отходящими от него капиллярными сосудами. Иногда капиллярная гемангиома сочетается с тромбоцитопенией и пурпурой (синдром Казабаха—Мерритта).
- **Кавернозная гемангиома** представляет собой ограниченную опухоль цвета нормальной кожи — при глубоком расположении — или красного цвета с синюшным оттенком — при экзофитном характере образования. Поверхность новообразования гладкая, но может быть дольчатой с гиперкератозом или веррукозной. Наблюдается спонтанное регрессирование опухоли до периода полового созревания, однако течение может быть и прогрессирующим с разрушением прилежащих тканей. Кавернозная гемангиома может сочетаться с капиллярной гемангиомой. В некоторых случаях описана односторонняя локализация

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 485

этой опухоли. Кроме того, встречается сочетание с тромбоцитопенией (синдром Казабаха—Мерритта) и сочетание множественных кавернозных гемангиом с дисхондроплазией в результате дефекта оссификации, ломкостью костей, их деформацией и образованием остеохондром, которые могут превращаться в хондросаркому (синдром Мафуччи).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для определения глубины и объема кавернозных ангиом показаны **ангиография**, **магнитно-резонансная томография**.

Узел состоит из различного числа капилляров, иногда тесно прилегающих друг к другу, в связи с чем опухоль приобретает солидное строение. В начальный период роста опухоль состоит из тяжей пролиферирующих эндотелиоцитов, в которых местами можно обнаружить очень узкие просветы. В зрелых очагах просветы капилляров более широкие, а выстилающий их эндотелий уплощен. В дальнейшем в стадии регрессирования в строме опухоли разрастается фиброзная ткань, которая сдавливает и замещает новообразованные капилляры. Это приводит к сморщиванию и полному исчезновению очагов поражения. Иногда среди капилляров встречаются сосуды другого типа, большей частью венозные. В таких случаях подобную опухоль называют смешанной гемангиомой.

В кавернозной гемангиоме различают 2 разновидности — с артериальной и венозной дифференцировкой сосудистых стенок. Многочисленные крупные сосуды с расширенным просветом, выстланные истонченным эндотелием, располагаются глубоко в дерме и подкожно-жировой ткани, стенки сосудов толстые с признаками фиброза адвентициальной оболочки.

Общие принципы лечения

Ограниченные поражения: криодеструкция, электрокоагуляция, хирургическое иссечение, лазерная деструкция (импульсным лазером с длиной волны 532 нм), внутриочаговое склерозирование, обкалывание ГКС, рентгенотерапия лучами Буки.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 486

Ангиокератома

Ангиокератома — доброкачественное гиперкератотическое сосудистое образование.

Эпидемиология

Болезнь Фабри проявляется у мальчиков в юношеском возрасте.

Ангиокератома Мибелли развивается обычно в возрасте 10—15 лет.

Ангиокератома мошонки и вульвы (болезнь Фордайса) развивается в возрасте от 16 до 70 лет.

Классификация

- Ограниченная ангиокератома.
- Ангиокератома Мибелли.
- Ангиокератома мошонки и вульвы (болезнь Фордайса).
- Диффузная ангиокератома туловища (болезнь Фабри).

Этиология и патогенез

Диффузная ангиокератома туловища является болезнью накопления гликолипидов или сфинголипидов, наследуемой по Х-сцепленному рецессивному типу. Накопление в коже и во внутренних органах происходит в результате недостаточности лизосомального фермента — α-галактозидазы А (церамидтригексидазы). Описаны наблюдения диффузной ангиокератомы при фукозидозе, сиалидозе, недостаточности β-маннозидазы, а также без видимых обменных нарушений.

Ангиокератома Мибелли наследуется по аутосомно-доминантному типу в семьях с обморожениями в анамнезе.

Для **ограниченной ангиокератомы** и **ангиокератомы мошонки и вульвы** — не установлены

Клинические признаки и симптомы

Ограниченная форма может существовать с рождения или развиваться в течение первых десятилетий жизни первоначально в виде сгруппированных папул красного цвета, которые со временем формиру-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 487

ют бляшку с бородавчатой поверхностью. **Болезнь Фабри** характеризуется наличием сотен микропапул диаметром 1—2 мм красного цвета, покрывающих кожу нижних конечностей, нижней части туловища. При **ангиокератоме Мибелли** выявляется множество округлых, красных папул диаметром 1—5 мм с поверхностным гиперкератозом на коже дорзальных поверхностей ладоней, стоп, пальцев. При **скротальной форме (болезнь Фордайса)** темно-красные папулы локализуются на коже мошонки, вульвы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Показаны:
- исследование периферической крови в поляризованном свете для выявления липидов;
- определение уровня α-галактозидазы;
- анализ мочи;
- биопсия ограниченного очага.

При **ограниченной ангиокератоме** характерны акантоз, папилломатоз и гиперкератоз. Резко расширенные капилляры находятся вблизи эпидермиса и иногда заключены в его эпидермальные выросты. Хотя большинство сосудов заполнено кровью, некоторые из них, с тонкими стенками, содержат лимфу. Характерно расширение всей сосудистой сети дермы и подкожно-жировой ткани. Расширенные капилляры иногда тромбированы.

При **диффузной форме** патологические изменения аналогичны.

Дифференциальный диагноз

При **ограниченной форме ангиокератомы** дифференциальную диагностику проводят с веррукозной формой красного плоского лишая, меланомой.

Диффузная форма не требует проведения дифференциальной диагностики.

Общие принципы лечения

При **ограниченной форме** — хирургическое иссечение, лазерное испарение. При **диффузной форме** — лечение симптоматическое, включая болеутоляющие ЛС, гемодиализ, по жизненным показаниям — пересадка почки.

Прогноз

Благоприятный при ограниченных формах, неопределенный при системных поражениях. Осложнения заболевания связаны с поражением внутренних органов (гипертрофия левого желудочка, помутнение роговицы, эпизодическая лихорадка, нарушения функции почек, болевые ощущения).

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 488

Пиококковая гранулема

Пиококковая гранулема — доброкачественная посттравматическая пролиферация сосудов капиллярного типа с вторичным микробным инфицированием.

Эпидемиология

Часто встречается у лиц мужского и женского пола, преимущественно у детей и юношей, редко у пожилых людей.

Этиология и патогенез

Этиологическим фактором является микротравма с присоединением сочетанной стрепто-стафилококковой и вирусной инфекции.

Клинические признаки и симптомы

Пиококковая гранулема представляет собой экзофитный узелок или узел розово-красного цвета, с блестящей поверхностью, на широком основании или на ножке, часто с эрозией, гнойными пленками, кровотечением.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимо цитологическое исследование мазка-скарификата или отпечатка.

При морфологическом исследовании в дерме определяются скопления новообразованных капилляров с отечным эндотелием и признаками его пролиферации с наличием многочисленных митозов в свежих элементах. Строма рыхлая, отечная. При изъязвлении в строме выраженная воспалительная реакция с наличием присоединившейся микробной флоры.

Дифференциальный диагноз

Бациллярный ангиоматоз, беспигментная меланома

Общие принципы лечения

Электрокоагуляция, лазерное испарение.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 489

Гемангиоперицитома

Гемангиоперицитома — сосудистая опухоль, в которой происходит пролиферация перицитов с образованием периваскулярных муфт.

Эпидемиология

Редкая опухоль, возникает в любом возрасте, чаще у лиц среднего возраста, с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Классификация

- Ангиоперицитома взрослых.
- Ангиоперицитома детей.

Опухоли имеют одинаковое морфологическое строение, однако различный прогноз.

Этиология и патогенез

Изучены недостаточно.

Клинические признаки и симптомы

Опухоль локализуется преимущественно на коже головы и конечностей, в подкожном жировом слое и скелетных мышцах нижних конечностей.

Проявляется в виде бугристых узловатых образований, обычно солитарных, различной величины и плотности, покрытых неизмененной или синюшно-красной кожей. Опухоль растет сравнительно медленно, может изъязвляться. Выделяют 2 варианта течения — доброкачественный и злокачественный с 50% вероятностью метастазов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза необходима **биопсия**.

Основу опухоли составляют новообразованные капилляры со щелевидными, едва заметными просветами. Клетки опухоли приблизительно одинаковые, напоминают по внешнему виду перициты, имеют слабоэозинофильную цитоплазму, содержащую гликоген и округлые или овальные ядра, заполненные эухрома-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 490

тином, с отчетливой ядерной оболочкой. Митозы встречаются редко. При обработке срезов солями серебра в опухоли обнаруживают аргирофильные волокна, окружающие просветы сосудов и отделяющие эндотелиальные элементы от пролиферирующих перицитов. В некоторых случаях при такой обработке каждая клетка опухоли окружена тонкой аргирофильной сетью, что имеет диагностическое значение. Пролиферация клеток опухоли наблюдается вокруг сосудов, преимущественно муфтообразно.

В гемангиоперицитоме злокачественного варианта, как и в метастазах, клетки обычно полиморфные, с преобладанием среди них веретенообразных форм; отмечается большое число митозов. Строма опухоли скудная, аргирофильная сеть хотя и имеется, но без характерного расположения, что затрудняет диагностику.

Дифференциальный диагноз

Гломус-ангиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, мезенхимальная хондросаркома.

Общие принципы лечения

Необходимо хирургическое иссечение.

Прогноз

У детей течение более благоприятное.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 491

Гломус-ангиома

Гломус-ангиома — доброкачественная опухоль, исходящая из артериовенозного анастомоза.

Эпидемиология

Наблюдается в различном возрасте, без различия пола. Множественные гломус-ангиомы могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу.

Классификация

Выделяют **2 формы**:
- изолированную;
- множественную диссеминированную.

Этиология и патогенез

Опухоль органоидного типа, развивается из стенок канала Суке—Гойера, являющегося функциональной частью клубочковидного артерио-венозного анастомоза.

Он имеет узкий просвет, выстлан эндотелиоцитами и окружен несколькими рядами гломусных клеток, которые рассматриваются как видоизмененные гладкомышечные клетки, изменяющие просвет анастомоза. Клубочки богато иннервированы.

Клинические признаки и симптомы

Преимущественная локализация — пальцы кистей и стоп, в зоне ногтевого ложа, реже на коже голени, бедра, туловища.

Солитарный тип представляет собой узелок пурпурного цвета диаметром 0,3—0,8 см, мягкой консистенции, четко отграниченный, резко болезненный, располагающийся в глубине дермы.

Множественные гломус-ангиомы встречаются реже, они почти безболезненные, располагаются внутрикожно или подкожно.

Возникают чаще в детском возрасте, главным образом у мальчиков, могут сочетаться с поражениями внутренних органов.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 492

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании **клинических проявлений**; при множественном типе показана **биопсия** одного из элементов.

Солитарный узел гломус-ангиомы состоит из большого количества мелких сосудов, просветы которых выстланы одним слоем уплощенных эндотелиоцитов. К периферии от них располагаются в несколько слоев гломусные клетки, имеющие слабоэозинофильную цитоплазму и крупные овальные ядра, темноокрашенные гематоксилином, напоминающие эпителиальные элементы. Во многих участках отмечаются их полиморфизм, а также дистрофические изменения. Строма опухоли скудная, представлена аргирофильными волокнами и тонкими коллагеновыми пучками, иногда гиалинизированными. При импрегнации нитратом серебра выявляется большое число нервных волокон, чаще безмиелиновых.

Множественные гломус-ангиомы не имеют капсулы и состоят из более крупных сосудистых щелей неправильной формы. Так же, как и в солитарном узле, сосудистые щели выстланы одним слоем уплощенных эндотелиоцитов, но число гломусных клеток, располагающихся к периферии от эндотелиальных, значительно меньше, а местами они отсутствуют. Увеличения числа нервных волокон не наблюдается. Подобная структура напоминает строение кавернозной гемангиомы.

Дифференциальный диагноз

Гемангиоперицитома.

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение солитарных опухолей как метод выбора, лазерное испарение при множественном типе поражения.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 493

Лимфангиома

Лимфангиома — доброкачественная опухоль, исходящая из лимфатических сосудов.

Эпидемиология

Большинство опухолей существует с рождения или появляются вскоре после него.

Классификация

Различают **3 типа лимфангиом**:
- капиллярную (простую);
- кистозную;
- кавернозную.

Кроме того, различают **первичные** и **вторичные** лимфангиомы.

Этиология и патогенез

Первичные лимфангиомы — порок развития.

Вторичные лимфангиомы являются следствием нарушений лимфообращения (после перенесенных инфекционных заболеваний).

Клинические признаки и симптомы

Опухоли располагаются на любом участке кожи и слизистых оболочек, чаще на шее, в полости рта, на верхних конечностях.

Капиллярные лимфангиомы характеризуются наличием маленьких пузырьков, чаще множественных, заполненных прозрачной жидкостью, желтоватого оттенка, располагающихся сгруппированно. Лимфангиомы могут иметь пурпурный цвет из-за примеси крови. Лимфангиомы, возникающие в результате лимфостаза, представляют собой хорошо отграниченные эритематозные бляшки или пятна, постепенно увеличивающиеся в размерах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинических проявлений и результатов гистологического исследования.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 494

В верхней части дермы располагаются кистозно-расширенные лимфатические сосуды, выстланные одним слоем эндотелиоцитов. Иногда кроме лимфы в них содержится немного эритроцитов. Толщина эпидермиса неодинаковая, над кистами он обычно истончается. В других участках могут быть акантоз и папилломатоз с неравномерно выраженными эпидермальными выростами. Некоторые резко расширенные сосуды оказываются как бы включенными в эпидермис. Расширение лимфатических сосудов может наблюдаться вплоть до средней части дермы, но не ниже. При кистозной лимфангиоме гиперкератоз и папилломатоз выражены сильнее, увеличение просвета лимфатических сосудов наблюдается в подкожной клетчатке, где часто можно видеть расширенные лимфатические сосуды крупного калибра с гипертрофированными мышечными стенками. При кавернозной форме в глубоких отделах дермы и в подкожной жировой ткани образуются широкие, неправильной формы щели, часто содержащие эритроциты. В области губ и языка лимфатические щели располагаются между мышечными пучками, раздвигая их, в результате чего ткань имеет губчатый вид.

Дифференциальный диагноз

Лимфангиосаркома, саркома Капоши.

Общие принципы лечения

Электрокоагуляция солитарных элементов. При лимфангитах, сопровождающих лимфостаз, показана антибиотикотерапия.

Прогноз

Благоприятный при солитарных формах.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 495

Неврилеммома

Неврилеммома — доброкачественная опухоль из нейролеммоцитов черепных или спинальных периферических нервов.

Эпидемиология

Возникает у лиц среднего возраста, одинаково часто у мужчин и женщин.

Классификация

Выделяют неврилеммому:
- типа Верокаи;
- фасцикулярного типа.

Этиология и патогенез

Может сочетаться с нейрофибромой при болезни Реклингхаузена или другими, преимущественно злокачественными опухолями кожи, молочной железы, ЖКТ.

Клинические признаки и симптомы

Локализуется в подкожной ткани и коже головы, туловища и конечностей по ходу нервных стволов. Опухоль обычно одиночная, округлой или овальной формы, чаще плотной консистенции, розовато-желтого цвета, диаметром не более 5 см. Может быть болезненной, иногда с иррадиацией болей по ходу соответствующего нерва.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинический диагноз ставится по совокупности признаков. При малом размере опухоли показана **эксцизионная биопсия**, при большом размере — **биопсия**.

Опухоль инкапсулированная, по гистологическому строению подразделяется на 2 типа: **тип Антони А** и **тип Антони В**. При **первом типе** опухоль состоит из переплетающихся между собой тонких волокнистых структур, окрашивающихся пикрофуксином в желтый цвет, группирующихся в виде пучков, идущих беспорядочно или образующих ритмичные структуры.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 496

Между волокнами располагаются овальные или вытянутые клетки, образующие палисадообразные структуры. В отдельных частях опухоли обнаруживают тельца Верокаи, представляющие собой лишенные ядер участки, вокруг которых клетки располагаются частоколом, что патогномонично для типа Антони А. При **типе Антони В** преобладает параллельное расположение опухолевых элементов в виде тонковолокнистых пучков, окруженных соединительной тканью с наличием в ней большого числа тканевых базофилов. Отмечается мукоидное превращение стромы опухоли, иногда с образованием мелких псевдокист, часто с кровянистым содержимым. Дистрофические изменения нейролеммоцитов сопровождаются массивными вакуолями в цитоплазме, иногда с миелиновыми структурами. В этих клетках, как правило, нет базальной мембраны. Между этими типами неврилеммомы могут быть промежуточные формы.

Дифференциальный диагноз

Нейрофиброма, неврома, лейомиома.

Общие принципы лечения

Хирургическое иссечение.

Прогноз

Благоприятный.

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 497

Нейрофиброма

Указатель описаний ЛС

Ацитретин

Нейрофиброма — доброкачественная опухоль из элементов эндо-периневрия, шванновских клеток; связана с оболочками периферических нервов в коже, подкожно-жировой ткани, мягких тканях, средостении, с корешками спинного мозга.

Эпидемиология

Частота развития опухоли — 1 на 3—4 тыс. населения. **Нейрофиброматоз I типа** проявляется с периода новорожденности до 5-летнего возраста. **Нейрофиброматоз II типа** проявляется в возрасте 10—20 лет. Семейные случаи диагностируются у 40—50% больных.

Классификация

- Нейрофиброматоз I типа, периферический (болезнь Реклингхаузена).
- Нейрофиброматоз II типа, центральный (двусторонний акустический).

Этиология и патогенез

Нейрофиброматоз I типа обусловлен мутантным аутосомно-доминантным геном, локализованным в хромосоме 17, имеющим 100% пенетрантность. **Нейрофиброматоз II типа** обусловлен мутантным геном в аутосоме 22.

Клинические признаки и симптомы

Опухоли локализуются на туловище, конечностях, реже на лице и шее.

Клинические варианты нейрофиброматоза I типа (по В.В. Мордовцевой, 1995):

- с доминированием нейрофибром и малочисленными пигментными пятнами — крупными и мелкими типа веснушек;
- с крупными пигментными пятнами и немногочисленными нейрофибромами;
- с пигментными пятнами типа веснушек в сочетании с крупными пятнами без или с единичными нейрофибромами;
- смешанный вариант.

Пигментные пятна более 0,5 см и плексиформные нейрофибромы возникают с рождения или к концу 1-го го-

G-39.qxd 04.02.05 15:41 Page 498

да жизни. Узловатые элементы развиваются в промежутке 10—20 лет.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При множественных формах диагноз ставится на основании **клинических проявлений**. При солитарных образованиях показана **эксцизионная биопсия**.

На ранних стадиях доминируют шванноподобные клетки в виде беспорядочных скоплений клеточных элементов 2 типов — овальной формы с округлым ядром и эозинофильной цитоплазмой и клеток вытянутой формы с веретеновидным ядром.

В длительно существующих опухолях на промежуточной стадии многочисленные клетки расположены в виде полос; в неактивной стадии доминируют фибробласты и в меньшей степени клетки шванновского типа среди участков выраженного фиброза.

Дифференциальный диагноз

Веретеноклеточный дермальный невус, множественная лейомиома, мезенхимальные пороки развития кожи.

Общие принципы лечения

Солитарные опухоли в зависимости от размера подвергают электроиссечению, хирургическому иссечению.

При множественных опухолях назначают синтетические ретиноиды:

Ацитретин внутрь 50—75 мг 1 р/сут, 4—11 нед.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения свидетельствуют данные клинического и лабораторного исследования, в т.ч. сведения о росте и размерах опухоли, вовлеченности других тканей и наличии метастазов (при злокачественных опухолях), рецидивах опухоли после ее удаления.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Мазь с фторурацилом может вызвать нарушения регенерации кожи, ногтей, волос.

Препараты интерферона способны вызвать вялость, лихорадку, боли в суставах, кожные аллергические реакции.

Клобетазол при местном применении способен вызвать атрофию кожи, ослабление ее барьерной функции. Возможно системное действие при всасывании препарата через кожу.

Ошибки и необоснованные назначения

Для предупреждения озлокачествления не рекомендуется травматизация очагов поражения, избыточная инсоляция, избыточное применение раздражающих веществ.

Ацитретин несовместим с тетрациклинами, метотрексатом, другими ретиноидами.

Прогноз

При солитарных поражениях — благоприятный. Осложнения заболевания — озлокачествление опухолей, особенно плексиформных нейрофибром.

Литература

1. *Беренбейн Б.А., Вавилов А.М. Опухоли кожи. Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1996; 3 с.*
2. *Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник. М.: Практика, 1999.*
3. *Ackerman A.B., Viragh P.A., Chongchitnant N. Neoplasms with Follicular Differentiation. Philadelphia. London: Lea and Febirg, 1993.*

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 499

Глава 40. Саркома Капоши

Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды
Дексаметазон 652
Преднизолон 732
Триамцинолон 758

Интерфероны
Интерферон альфа
Интерферон альфа-2b 673
Интерферон гамма*

Цитостатики
Винбластин
Винкристин
Проспидия хлорид
Циклофосфамид 787

Саркома Капоши представляет собой опухолевое заболевание с преимущественным поражением кожи, характеризующееся генерализованным новообразованием кровеносных сосудов и расширением капилляров, образующих многочисленные полости разной формы и величины, выстланные набухшим эндотелием.

Эпидемиология

Достоверные данные не найдены.

Классификация

Выделяют **4 типа** саркомы Капоши:
- классический (спорадический, европейский);
- эндемический (африканский; встречается в странах Экваториальной Африки);
- эпидемический (возникает у лиц с синдромом приобретенного иммунодефицита);
- иммуносупрессивный.

По течению различают **острую**, **подострую** и **хроническую** формы. Необходимо отметить условность деления саркомы Капоши по формам течения, поскольку подострая форма при адекватной терапии может переходить в хроническую, а хроническая при нерациональном лечении приобретает черты, характерные для подострой. Тем не менее выделение отдельных типов заболевания и форм течения представляется целесообразным, поскольку патогенез, клиническая картина, активность патологического процесса, а также прогноз для жизни в каждом случае различны.

Этиология

Саркома Капоши относится к полиэтиологичным заболеваниям, но точные данные о причинах ее развития отсутствуют.

Патогенез

Существует немало теорий патогенеза саркомы Капоши, многие из которых представляют лишь исто-

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 500

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — саркома Капоши

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Классический тип
- Пятна, узелки, инфильтративные бляшки и опухоли с тенденцией к изъязвлению
- Очаги безболезненные, множественные, симметричные
- Язвы мучительно болезненные, с интоксикацией
- Локализация: дистальные отделы тыльной поверхности стоп, подошвы, переднебоковая поверхность голеностопных суставов и голеней
- Плотноэластические отеки нижних конечностей

Эпидемический тип
- Злокачественное течение
- Множественные очаги на коже
- Вовлечение лимфатических узлов и внутренних органов

Саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом
- Локализация в области головы, шеи, проксимальных участков верхних конечностей, верхних отделов туловища, слизистых оболочек, наружных половых органов и анальной области

Иммуносупрессивный тип
- После трансплантации органов: внезапное начало, злокачественное течение, поражение внутренних органов
- При хронических системных заболеваниях: более доброкачественное течение, не всегда поражаются слизистые оболочки и внутренние органы

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Гистологическое исследование биоптатов кожи или слизистой оболочки
- Твердофазный ИФА (исключения ВИЧ-инфекции)
- ПЦР (выявление маркеров HHV-8 при сомнительных результатах гистологического исследования)
- Рентгенологическое исследование (исключение поражения костной ткани при наличии инфильтративных очагов)
- УЗИ и биопсия лимфатических узлов (при наличии лимфаденопатии)
- УЗИ органов брюшной полости, эндоскопия и биопсия (при поражении ЖКТ)
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бронхоскопия и биопсия (при поражении легких)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Идиопатическая множественная геморрагическая саркома (телеангиэктатическая псевдосаркома Капоши)
- Псевдосаркома Стюарта—Блюфарба
- Внутрисосудистая папиллярная эндотелиальная гиперплазия (псевдоангиосаркома Массона)
- Бактериальный ангиоматоз
- Пигментная и другие формы красного плоского лишая
- Фиксированная лекарственная эритема
- Лейомиома
- Лейомиосаркома
- Гемангиоперицитома
- Меланома
- Саркоидоз (болезнь Бенье—Бека—Шаумана) и др.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Фармакотерапия:
  - — цитостатики и цитокины
  - — кортикостероидные препараты
  - — препараты интерферона
- Хирургическое лечение (иссечение опухолевых элементов)
- Лучевая терапия:
  - — короткодистанционная рентгенотерапия
  - — дистанционная гамма-терапия
  - — облучение при помощи бетатрона
- Диспансерное наблюдение
- Режим труда
- Определение группы инвалидности (в тяжелых случаях)

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 501

рический интерес. В настоящее время считается, что ведущими патогенетическими факторами служат наличие вирусной инфекции, нарушение иммунитета и неоваскуляризация за счет пролиферации эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов.

Установлена связь между развитием саркомы Капоши и инфекцией, вызываемой HHV-8. Кроме того, при эпидемическом типе саркомы Капоши у больных находят HTLV-III, а при эндемическом — ЦМВ. Однако ни HTLV-III, ни ЦМВ, ни HHV-8 не служат непосредственной причиной аномального роста клеток при саркоме Капоши. Длительная персистенция указанных вирусов в организме может приводить к развитию вторичного иммунодефицита, однако пока неясно, служит ли снижение иммунитета фактором, способствующим реактивации вирусов.

Персистенция вирусной инфекции в организме больных саркомой Капоши сопровождается абсолютным или относительным снижением числа Т-хелперов и в меньшей степени Т-супрессоров, что приводит к изменению соотношения между ними. Наряду с угнетением Т-клеточного звена иммунитета уменьшается продукция интерферонов альфа и гамма, в то время как уровень В-лимфоцитов, напротив, повышается.

Иммуносупрессивный тип саркомы Капоши развивается на фоне иммуносупрессивной терапии при хронических системных заболеваниях (истинная пузырчатка, системная красная волчанка, дерматомиозит и др.), в т.ч. после операций по пересадке различных органов и тканей. В последнем случае развитие саркомы Капоши обусловлено не только иммуносупрессивной терапией, но и постоянной антигенной стимуляцией.

На фоне нарушенного иммунитета под влиянием вирусов, обладающих онкогенным действием, происходит ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток и усиление процессов ангиогенеза и неоваскуляризации; образующиеся новые сосуды составляют основу саркомы Капоши.

Клинические признаки и симптомы

Классический тип саркомы Капоши возникает преимущественно у мужчин пожилого и старческого возраста. Клиническая картина характеризуется наличием пятен, узелков, инфильтративных бляшек и опухолей.

В большинстве случаев процесс начинается с появления пятен или узелков, могут наблюдаться кровоизлияния. Первоначально очаги поражения чаще располагаются на коже дистальных отделов тыльной поверхности стоп, подошвах, переднебоковой поверхности голеностопных суставов и голеней. В более редких случаях участки поражения локализуются на тыльной поверхности кистей. Иногда первые очаги поражения появляются на ушных раковинах, щеках, коже лба, кончика носа, подбородка, на туловище, половых органах, слизистых оболочках полости рта. У большинства больных очаги с самого начала множественные и симметричные.

Инфильтративные бляшки округлой, овальной или полициклической формы могут достигать размера ладони и более. В отличие от узелков и пятен, поверхность которых, как правило, гладкая, на поверхности бляшек нередко отмечаются папиломатозные разрастания.

Опухоли, определяющиеся на фоне неизмененной кожи, имеют полушаровидную форму и могут достигать 0,5—2 см и более в диаметре.

Одним из частых симптомов служат отеки плотноэластической консистенции, которые в большинстве случаев локализуются на нижних конечностях. Обычно они возникают после появления пятен или узелков, однако иногда предшествуют появлению этих элементов и в течение определенного времени служат единственным симптомом саркомы Капоши.

Цвет очагов варьирует от красновато-синюшного до темно-бурого. Очаги поражения имеют четкие границы, при пальпации безболезненны. Зуд не характерен.

В зависимости от остроты процесса длительность заболевания может составлять

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 502

от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. Для **острого** течения характерны бурное начало, ранняя генерализация процесса, неуклонное прогрессирование и смертельный исход в течение первого года заболевания. При **подострой** форме клинические проявления менее выражены, процесс прогрессирует несколько медленнее и в отсутствие адекватной терапии заканчивается смертью больного в среднем через 3 года. При своевременно поставленном диагнозе и рациональном лечении можно добиться перевода заболевания в **хроническую** форму.

При острой и подострой формах саркомы Капоши наряду с пятнистыми, узелковыми, инфильтративными очагами поражения формируется множество опухолевых образований различного размера. Опухоли имеют тенденцию к сравнительно быстрому изъязвлению.

В результате распада опухолей появляются глубокие язвы неправильной формы с вывороченными краями синюшно-багрового цвета и бугристым кровянисто-гангренозным дном. Язвенный детрит всасывается, вызывает интоксикацию организма и повышение температуры тела. Язвы отличает резкая, мучительная болезненность, которая не характерна для других клинических проявлений саркомы Капоши.

Распад участков поражения на коже при острой и подострой формах саркомы Капоши сопровождается вовлечением в процесс слизистых оболочек, лимфатических узлов, внутренних органов (чаще ЖКТ и легких), а также костей (чаще при инфильтративных поражениях кожи). Обычно поражение внутренних органов характеризуется незначительной выраженностью клинических проявлений или бессимптомным течением.

Хронической форме саркомы Капоши свойственны медленное прогрессирование, ограниченный характер поражения и длительное течение (в среднем 10 лет, иногда до 15—20 и более лет). Манифестация заболевания с хронической формой характеризуется наименьшей выраженностью симптомов, лучшей ответной реакцией на лечение и наиболее благоприятным прогнозом.

В настоящее время типичная клиническая картина классической саркомы Капоши претерпевает определенный патоморфоз. Первые признаки заболевания более чем в $1/3$ случаев приходятся на возраст менее 50 лет. Все чаще встречаются варианты с атипичной локализацией первоначальных очагов и необычным характером поражения. Более чем у 10% больных первым проявлением заболевания служат отеки, отмечается одновременное поражение кожи и слизистых оболочек, а также бессимптомный характер течения. Иногда хроническая саркома Капоши начинает быстро прогрессировать с развитием выраженных отеков, появлением множественных инфильтратов, бляшек и опухолей, поражением слизистых оболочек, т.е. приобретает черты, свойственные подострой форме. Наряду с этим отмечаются атипичные формы заболевания (буллезная, гипертрофическая).

Эпидемический тип саркомы Капоши отличается более злокачественным течением и характеризуется появлением множественных очагов поражения на коже, а также вовлечением в патологический процесс лимфатических узлов и внутренних органов.

При **саркоме Капоши, ассоциированной со СПИДом**, участки поражения чаще локализуются в области головы, шеи, проксимальных участков верхних конечностей, верхних отделов туловища, слизистых оболочек, наружных половых органов и анальной области. Нижние конечности поражаются редко. Эпидемическая саркома Капоши является своеобразным маркером СПИДа, частота развития опухолей при котором составляет более 30%.

В 10—15% случаев данный тип саркомы Капоши протекает только с поражением лимфатических узлов. Примерно у 5% больных поражаются только внутренние органы.

Иммуносупрессивный тип саркомы Капоши отличается злокачественным течением. Внезапное начало заболевания, появление отдельных или множественных пятнисто-узелковых элементов (быстро превращающихся в опухоли), частое поражение внутренних органов, быстрое

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 503

прогрессирование сближают данный тип с острой и подострой формами классической саркомы Капоши. Эти особенности наиболее характерны для саркомы, развивающейся у больных, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации различных органов. Иммуносупрессивный тип саркомы Капоши, формирующийся на фоне длительного приема иммунодепрессантов при хронических системных заболеваниях, отличается сравнительно более доброкачественным течением. Первые признаки саркомы Капоши развиваются у данной категории больных спустя 3—4 года и более после начала лечения. Пятнисто-узелковые элементы могут не трансформироваться в опухоли в течение нескольких лет; кроме того, не всегда поражаются слизистые оболочки и внутренние органы. Как правило, смерть наступает от осложнений основного заболевания, а не от саркомы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика саркомы Капоши основывается на характерной **клинической картине** и результатах **гистологического исследования** биоптатов кожи или слизистой оболочки. Всем больным саркомой Капоши независимо от ее типа проводят **твердофазный ИФА** (для исключения ВИЧ-инфекции), а при сомнительных результатах гистологического исследования — **ПЦР** (с целью выявления маркеров HHV-8, имеющихся при любом типе саркомы Капоши).

При наличии инфильтративных очагов осуществляется рентгенологическое исследование для исключения поражения костной ткани.

Как уже указывалось, при острой и подострой формах классической саркомы Капоши, характеризующихся генерализацией процесса, а также при эпидемическом и иммуносупрессивном типах данного заболевания нередко поражаются лимфатические узлы и внутренние органы (особенно часто ЖКТ и легкие). При наличии лимфаденопатии проводится **УЗИ** и **биопсия лимфатических узлов**, при поражении ЖКТ — **УЗИ органов брюшной полости, эндоскопия** и **биопсия**. В случае вовлечения в процесс легких рекомендовано **рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бронхоскопия** и **биопсия**.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с сосудистыми заболеваниями, характеризующимися образованием пятнисто-узелковых и других элементов, аналогичных таковым при саркоме Капоши.

Наиболее часто саркому Капоши дифференцируют с идиопатической множественной геморрагической саркомой (телеангиэктатической псевдосаркомой Капоши), в основе патогенеза которой лежит не опухолевый процесс, а компенсаторная пролиферация сосудов на фоне венозной недостаточности нижних конечностей. При данном заболевании имеются все признаки застойного дерматита.

Псевдосаркома Стюарта—Блюфарба проявляется уже в подростковом возрасте. Процесс, как правило, асимметричный; узелковые и пятнистые элементы располагаются чаще на одной из нижних конечностей. Морфологической основой заболевания служат артериовенозные анастомозы, определяемые при ангиографии.

При **внутрисосудистой папиллярной эндотелиальной гиперплазии** (псевдоангиосаркоме Массона) очаги поражения располагаются в области пальцев. В основе заболевания лежит пролиферация эндотелиоцитов расширенных тромбированных сосудов.

Для **бактериального ангиоматоза** характерна пролиферация утолщенных эндотелиальных клеток сосудов. При этом веретенообразные клетки, свойственные саркоме Капоши, отсутствуют.

В некоторых случаях саркому Капоши приходится дифференцировать с пигментной и другими формами красного плоского лишая, с фиксированной лекарственной эритемой, лейомиомой, лейомиосаркомой, гемангиоперицитомой, мела-

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 504

номой, саркоидозом (болезнью Бенье—Бека—Шауманна) и другими заболеваниями. Решающее значение имеют результаты гистологического исследования.

Общие принципы лечения

Ни один из современных способов лечения не позволяет полностью подавить пролиферацию сосудов; удается добиться лишь временной ремиссии.

Саркома Капоши характеризуется образованием множественных очагов поражения и нередко носит системный характер, поэтому хирургическое лечение используется редко. Иногда к нему прибегают для иссечения отдельных опухолевых элементов.

Базисными препаратами при лечении саркомы Капоши служат цитостатики и цитокины.

При **хронической форме** саркомы Капоши в период обострения процесса применяют цитостатики:

D *Винбластин в/в 10 мг/сут 1 р/нед, на курс 4—5 инъекций* ***или***
Винкристин в/в 0,5—1 мг/сут 1 р/нед, на курс 4—5 инъекций ***или***
Проспидия хлорид в/м 100 мг/сут 1 р/сут, на курс 3,0 г ***или***
Циклофосфамид в/м 200 мг/сут 1 р/сут, на курс 5,0—6,0 г

+

D *Дексаметазон внутрь 1,5—2,5 мг/сут в 2 приема (утром и днем) на время терапии цитостатиками* ***или***
Преднизолон внутрь 15—25 мг/сут в 2 приема (утром и днем) на время терапии цитостатиками ***или***
Триамцинолон внутрь 12—20 мг/сут в 2 приема (утром и днем) на время терапии цитостатиками.

Монотерапия ГКП неэффективна. Их применяют для уменьшения риска развития побочных эффектов, связанных с использованием цитостатиков. В течение года обычно проводят 2 курса терапии цитостатиками, как правило, с интервалом 5—6 мес.

Для повышения эффективности терапии цитостатиками и снижения частоты развития побочных эффектов одновременно с ней или в интервалах между курсами назначают один из препаратов интерферона:

D *Интерферон альфа в/м 3 млн МЕ/сут 1 р/сут в течение 10 сут, 2—3 курса с интервалом 7 сут или 3 млн МЕ/сут 2 р/нед в течение 3—6 мес в зависимости от эффективности терапии (схема применения зависит от конкретного ЛС)* ***или***
Интерферон альфа-2b в/м 3 млн МЕ/сут 2 р/нед в течение 3—6 мес в зависимости от эффективности терапии ***или***
Интерферон гамма п/к 100 000 МЕ/сут 1 р/сут в течение 10 сут, 2—3 курса с интервалом 7 сут ***или***
Лейкинферон в/м 10 000 МЕ/сут 2 р/нед, всего 10 инъекций.

При **хронической форме с тенденцией к генерализации**, а также при при **острой** и **подострой** формах саркомы Капоши проводят 3—4 курса цитостатической терапии в год. При этом одновременно применяют 2 цитостатика и 1 ГКП, а также препарат интерферона. Реже интерферон используют в интервалах между курсами.

Монотерапию препаратами интерферона проводят у больных пожилого возраста с хронической формой саркомы, протекающей с поражением внутренних органов; кроме того, монотерапия целесообразна при наличии только небольших очагов поражения на коже.

Тактика ведения больных с **иммуносупрессивным типом** саркомы Капоши заключается в уменьшении дозы иммуносупрессивных препаратов, используемых с целью лечения системных заболеваний или для предотвращения отторжения трансплантанта. Применение проспидия хлорида в обычной дозе (или проспидия хлорида в сочетании с одним из препаратов интерферона) на фоне снижения дозы иммуносупрессантов позволяет снизить активность заболевания, уменьшить размеры очагов поражения и достичь относительно стойкой ремиссии:

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 505

Проспидия хлорид в/м или в/в
50 мг/сут (дозу постепенно увеличивают до 150—200 мг/сут)
1 р/сут до достижения курсовой дозы 6 г.

При иммуносупрессивной саркоме, развившейся после аллотрансплантации органа, снижают дозу иммуносупрессивных препаратов и назначают повторные курсы проспидия хлорида; следует помнить, что иммунопрепараты при этой форме иммуносупрессивной саркомы Капоши противопоказаны.

Показания к проведению лучевой терапии:

- тенденция к увеличению, слиянию и изъязвлению опухолевых элементов;
- подошвенно-ладонный вариант саркомы Капоши с множественными сосудистыми кровоточащими элементами;
- наличие очагов поражения, располагающихся на подошвах и других участках кожи, часто подвергающихся трению или травмированию.

Обычно применяется **короткодистанционная рентгенотерапия** (1,5—2 г/сут в течение 5 сут, интервал 2 сут, на курс 15—20 г). Через 2—3 нед при необходимости лечение может быть продолжено до суммарной дозы 30 г.

При наличии больших опухолей размером более 4—5 см, тенденции к слиянию элементов, а также локализации очагов поражения на конечностях может быть использована **дистанционная гамма-терапия** как наиболее технически доступный вид лучевой терапии. Облучение проводится 5 р/нед, разовые дозы составляют 2 г, суммарная доза за 10 сеансов — 20 г. В течение 2 нед после этого происходит уменьшение размера и эпителизация изъязвленных опухолей. Затем облучение при необходимости может быть продолжено до суммарной дозы около 30 г.

При обширных сливных очагах поражения размером 10—30 см и более, особенно при их локализации на туловище, целесообразно облучение при помощи **бетатрона**. Преимущество данного метода заключается в селективном воздействии на кожу, благодаря чему уменьшается риск лучевого поражения подлежащих здоровых тканей и внутренних органов. Разовые и суммарные очаговые дозы аналогичны таковым при дистанционной гамма-терапии.

Лучевая терапия может проводиться как на фоне химиотерапии, так и в интервалах между курсами лекарственного лечения.

Больные саркомой Капоши нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении. Им необходимо соблюдать режим труда, противопоказана работа, связанная с длительным пребыванием на ногах, способствующая нарушению кровообращения в конечностях. При тяжелом течении процесса, тенденции к диссеминации очагов поражения, а также в случае резистентности к проводимой терапии необходимо направлять больных на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит клиническое улучшение.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованное лечение чаще всего назначается при ошибочной постановке диагноза саркомы Капоши. Это имеет место при различных видах псевдосаркомы Капоши, саркоидозе, различных проявлениях красного плоского лишая и т.д. Грубейшей ошибкой является ампутация конечности.

Осложнения и побочные эффекты

К побочным эффектам от использования цитостатиков и цитокинов относится возникновение аллергических реакций, как правило, требующее отмены препарата. На фоне лечения проспидия хлоридом в некоторых случаях развиваются парестезии, а также ощущение онемения концевых фаланг пальцев конечностей. Эти

G-40.qxd 04.02.05 15:43 Page 506

изменения носят преходящий характер и при уменьшении дозы препарата и частоты его введения бесследно исчезают. Применение циклофосфамида может приводить к выпадению волос. Рост волос после завершения цикла терапии через несколько месяцев полностью восстанавливается. На фоне лечения циклофосфамидом, винкристином, винбластином иногда отмечаются тромбоцитопения, лейкопения, эритропения. Возникновение этих симптомов требует уменьшения дозы препарата, частоты его введения, иногда отмены препарата и замены его на другой.

Прогноз

Наиболее злокачественным течением характеризуются острая и подострая формы классической саркомы Капоши (смерть наступает в течение 1—3 лет); при хронической форме течение более доброкачественное. Прогноз для жизни при эпидемической саркоме Капоши неблагоприятный, но если саркома служит единственным проявлением СПИДа, то продолжительность жизни более высокая. При иммуносупрессивной саркоме, развившейся после трансплантации, прогноз также неблагоприятный; саркома, возникшая на фоне иммуносупрессивной терапии, характеризуется более доброкачественным течением.

Литература

1. *Горшкова Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика больных саркомой Капоши в процессе иммунокорригирующей терапии: Автореф. дис. … к.м.н. М., 1989.*
2. *Какезай И.А. Система цитокинов (интердейкин-1, 2, ФНО-α) и гаммаферон в комплексном лечении больных саркомой Капоши: Автореф. дис. … к.м.н. М., 1984.*
3. *Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. Новосибирск: Наука, 1986.*
4. *Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши. М.: Бином, 2002.*
5. *Самсонов В.А., Горшкова Н.И., Мазина Н.М. Клиника и некоторые аспекты патогенеза саркомы Капоши. Вестн. дерамол. и венерол., 1989; 10: 19—23.*
6. *Самсонов В.А., Каламкарян А.А., Потекаев Н.С. Саркома Капоши. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999; 2 (20): 554—568.*
7. *Тогоева Л.Ш. Изучение влияния лейкинферона на клинико-иммунологические показатели и интерлейкин 1-β в комплексном лечении больных саркомой Капоши: Автореф. дис. … к.м.н. М., 2000.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 507

Глава 41. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем

Сифилис 510
Гонококковая инфекция 531
Урогенитальный хламидиоз 542
Паховая гранулема 565
Шанкроид 568
Хламидийная (венерическая) лимфогранулема 572
Урогенитальный трихомониаз 576
Аногенитальные (венерические) бородавки 579
Аногенитальная герпетическая инфекция 586
Бактериальный вагиноз 597
Кандидоз гениталий ...606

Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, представляют собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины. Это обусловлено их высокой распространенностью, риском развития тяжелых нарушений репродуктивной функции, вероятностью возникновения врожденных заболеваний у детей, а также значительной тяжестью собственно инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в ряде случаев приводящих к инвалидизации.

Классификация по МКБ-10:

- сифилис;
- гонококковая инфекция;
- урогенитальный хламидиоз;
- урогенитальный трихомониаз;
- венерическая лимфогранулема;
- шанкроид;
- паховая гранулема;
- аногенитальные (венерические) бородавки;
- аногенитальная герпетическая вирусная инфекция.

Следует отметить, что в соответствии с МКБ-10 кандидоз половых органов и бактериальный вагиноз не относятся к ИППП. Однако они нередко выявляются у больных ИППП и поэтому также рассматриваются в данной главе.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 508

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ **инфекции, передаваемые половым путем**

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Данные анамнеза
- Клинический осмотр
- Лабораторные исследования

Урогенитальный хламидиоз
- Бактериологическое исследование
- Прямая иммунофлюоресценция с моноклональными антителами
- ИФА
- РНК-, ДНК-гибридизация
- МАНК: полимеразная цепная реакция ПЦР, лигазная цепная реакция ЛЦР

Паховая гранулема
- Микроскопическое исследование биоптата из краев язв (тельца Донована)
- Бактериологическое исследование

Шанкроид
- Бактериоскопический метод
- Выделение чистой культуры *H. ducreyi* на специальной среде
- Дополнительно: морфологическое исследование биоптата ткани края язвы

Хламидийная (венерическая) лимфогранулема
- Реакция связывания комплемента
- Бактериологическое исследование биоптата лимфатического узла или инфицированной ткани
- Реакция радиоизотопной преципитации с моноклональными антителами
- Полимеразная цепная реакция
- Анализ крови
- Дополнительно: реакция Фрея

Урогенитальный трихомониаз
- Микроскопическое исследование нативного/окрашенного препарата
- Бактериологический метод

Аногенитальные (венерические) бородавки
- Осмотр аногенитальной области
- У женщин: осмотр с использованием зеркала Куско
- Меатоскопия
- Уретроскопия
- Аноскопия
- Проба с 3% р-ром уксусной кислоты
- Гистологическое исследование
- Цитологическое исследование биоптата из шейки матки
- Кольпоскопическое исследование

Бактериальный вагиноз[1]
- Определение pH влагалищного экссудата
- Аминотест
- Обнаружение «ключевых» клеток в нативном препарате отделяемого из влагалища
- Бактериологическое исследование (определение состава микрофлоры влагалища)

Кандидоз гениталий[1]
- Микроскопическое исследование нативного или окрашенного по Граму препарата
- Бактериологическое исследование

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Антибактериальные ЛС

Урогенитальный хламидиоз
- Макролиды
- Паниципллины
- Тетрациклины
- Фторхинолоны

Паховая гранулема
- Макролиды
- Тетрациклины
- Триметоприм/сульфометоксазол
- Фторхинолоны
- Аминогликозиды

Шанкроид
- Макролиды
- Цефалоспорины
- Фторхинолоны

Хламидийная (венерическая) лимфогранулема
- Макролиды
- Тетрациклины

Урогенитальный трихомониаз
- Нитроимидазолы
- Макролиды
- Пенициллины

Аногенитальные (венерические) бородавки
- Дерматотропные ЛС (имиквимод, подофиллотоксин, трихлоруксусная кислота)

Бактериальный вагиноз[1]
- Нитроимидазолы
- Линкозамиды

Кандидоз гениталий[1]
- ЛС с противогрибковой активностью: имидазолы и триазолы

Немедикаментозные методы

Хламидийная (венерическая) лимфогранулема
- Аспирация или разрез бубонов с дренированием
- Хирургическое вмешательство (свищи, фистулы и др.)

Аногенитальные (венерические) бородавки
- Хирургическое лечение
- Электрокоагуляция
- CO_2-лазерные хирургические вмешательства
- Криодеструкция

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов на стр. 509

[1] Не относится к ИППП (согласно МКБ-10).

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 509

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Следует проводить обследование больных на ВИЧ-инфекцию и другие ИППП
- В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется использование презервативов во время половых контактов
- Половые партнеры больных подлежат обследованию и лечению
- Кремы и свечи на масляной основе могут повреждать структуру латексных презервативов и диафрагм
- При назначении метронидазола следует предупредить больных о необходимости исключения употребления алкоголя
- Больные должны быть информированы о своем заболевании, результатах и возможных осложнениях лечения

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 510

Сифилис

Указатель описаний ЛС

Антибиотики
Ампициллин
Бензатина бензилпенициллин
Экстенциллин 792
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин натрия
Бензилпенициллин
Доксициклин
Медомицин 701
Оксациллин
Тетрациклин
Цефтриаксон
Медаксон 700
Офрамакс 725
Цефтриабол 781
Эритромицин

Глюкокортикоиды
Преднизолон 732

Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, передающееся преимущественно половым путем и характеризующееся периодичностью течения.

Эпидемиология

Заболеваемость сифилисом стала актуальной проблемой для Европы с начала XV в., а для России — с конца XV — начала XVI вв. Пять веков, прошедших с тех пор, оказались не в состоянии радикально изменить положение: проблема остается актуальной и теперь, в начале XXI в.

Более того, последнее десятилетие XX в. в России характеризовалось эпидемией сифилиса, сравнимой по уровню заболеваемости с далекой допенициллиновой эрой.

Пик эпидемии пришелся на 1997 г. (277,3 случаев на 100 тыс. населения); с 1998 г. заболеваемость постепенно снижается, но ее уровень остается высоким (в 2003 г. — 95,3 случаев), что сравнимо с максимумом, отмечавшимся после Второй мировой войны (115 случаев).

Классификация

Классификация сифилиса основывается на стадийности течения заболевания и учитывает пути передачи инфекции.

В настоящее время в России пользуются МКБ 10-го пересмотра, которая не всегда адекватно отражает клинические формы заболевания. Шифры А 50 (0—7) относятся к различным стадиям и формам врожденного сифилиса; А 51 (0—9) — раннего приобретенного; А 52 (0—9) — позднего приобретенного сифилиса. А 53 (0—9) отражают неуточненные формы сифилиса (т.е. не подтвержденные лабораторно либо с не установленной давностью).

Классификация врожденного и приобретенного сифилиса:

- сифилис первичный;
- сифилис вторичный;
- сифилис скрытый ранний (до 2 лет от момента инфицирования);
- сифилис скрытый поздний (от 2 и более лет с момента инфицирования);

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 511

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ — сифилис

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

- Инкубационный период (3—4 нед)

Первичный сифилис (6—7 нед)
- Твердый шанкр
- Регионарный лимфаденит

Вторичный сифилис (3—4 года)
- Продромальные явления
- Полиморфные высыпания на коже и слизистых
- Регионарный склераденит
- Сифилитическая лейкодерма
- Алопеция

Скрытый (латентный) сифилис: бессимптомно

Третичный сифилис
- Бугорковые и гуммозные высыпания
- Третичная розеола
- Хроническая инфекционная гранулема

Нейросифилис (изменение состава СМЖ)
- Бессимптомный
- Менингеальный и/или васкулярный (менингит, менингомиелит, инсульт)
- Паренхиматозный (спинная сухотка, прогрессивный паралич, атрофия зрительных нервов, гумма)

Висцеральный сифилис (поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата)
- **Ранние** (преходящие, поддаются специфической терапии):
  — специфические гепатиты и гепатоспленииты (желтуха)
  — реже почек, сердечно-сосудистой системы (миокардиты, аортиты и изменения коронарных сосудов)
  — ЖКТ («ранний гастросифилис»)
  — опорно-двигательного аппарата (периоститы и остеопериоститы, артралгии плечевых и коленных суставов, синовиты и остеоартриты)
- **Поздние** (разлитая гуммозная инфильтрация/ограниченные гуммозные узлы):
  — сифилитический аортит и его осложнения: аневризма аорты, недостаточность аортальных клапанов и (или) стеноз устьев коронарных артерий (возможна смерть от разрыва аорты)
  — поздний сифилитический миокардит
  — сифилитические гепатиты
  — поражения желудка, легких, почек, опорно-двигательного аппарата (табетическая артропатия, гуммозные поражения)

Врожденный сифилис (манифестный или скрытый)
- Сифилис плода (внутриутробная гибель, мертворождение)
- Ранний врожденный сифилис (от 0 до 2 лет)

Патогномоничны:
  — сифилитическая пузырчатка
  — диффузная инфильтрация кожи Хохзингера
  — специфический ринит («седловидный», «козлиный» нос)
- остеохондрит длинных трубчатых костей (Вегенера) (псевдопаралич Паро, «тюленьи лапки»)
- Поздний врожденный сифилис (после 2 лет)

Патогномоничны:
  — триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, гетчинсоновы зубы)
  — дистрофии костей и зубов: саблевидные голени, «олимпийский» лоб, ягодицеобразный череп, диастема (Гаше), бугорок Карабелли и т.д.

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина
- Обнаружение бледной трепонемы в отделяемом сифилидов (микроскопия нативных препаратов в темном поле зрения)
- Положительные результаты серологических тестов — нетрепонемных и трепонемных:
  — нетрепонемные тесты: РСК с кардиолипиновым антигеном (реакция Вассермана), микрофлоккуляционный тест или реакция микропреципитации (VDRL), быстрый плазмареагиновый тест (RPR)
  — трепонемные специфические серологические тесты: РИФ (FTA-abs), РИБТ (TPI), РПГА (TPHA) и ИФА (ELISA)

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Фармакотерапия
- Препараты пенициллина (ЛС выбора)
- Полусинтетические пенициллины
- Антибиотики тетрациклинового ряда
- Макролиды
- Цефалоспорины
- Преднизолон
- Симптоматическая терапия: гормональная, витаминотерапия и пр.
- По окончании лечения — клинико-серологический контроль

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 512

- сифилис третичный:
  — активный;
  — скрытый;
- сифилис врожденный;
  — сифилис плода;
  — ранний;
  — поздний;
  — манифестный;
  — скрытый;
- сифилис висцеральный (с указанием пораженного органа);
- сифилис нервной системы (нейросифилис):
  — бессимптомный НС;
  — менингеальный и/или васкулярный НС: церебральный (менингит, инсульт), спинальный (менингомиелит, инсульт);
  — паренхиматозный НС: спинная сухотка, прогрессивный паралич, атрофия зрительных нервов, гумма.

Этиология

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeceae*, роду *Treponema*, виду *T. pallidum*. Свое название бледная трепонема получила в связи со слабой окрашиваемостью анилиновыми красками, в противоположность легко окрашивающейся *T. refringens*.

Бледная трепонема легко разрушается под воздействием ряда внешних агентов, таких как высыхание, прогревание при 55° С в течение 15 мин или воздействие 50—56° этилового спирта. В то же время раствор перманганата калия 1:1000 не действует на возбудитель сифилиса, а низкие температуры способствуют его выживанию.

При замораживании до −20—70° С бледная трепонема может сохранять жизнеспособность в течение нескольких лет.

Бледная трепонема — микроорганизм спиралевидной формы, длиной 4—14 мкм, в поперечнике от 0,2 до 0,35 мкм. Ее завитки равномерны, закруглены, расстояние между ними одинаковое, к концам микроорганизма высота завитков несколько уменьшается. Число завитков в среднем от 8 до 12.

В темном поле зрения возбудитель сифилиса выглядит как нежный, светящийся серебристым светом микроорганизм с плавными движениями. Бледная трепонема может совершать 4 характерных вида движений: вращательные вокруг продольной оси; поступательные; сгибательные (маятникообразные); контрактильные (сократительные, волнообразные), распространяющиеся вдоль тела микроорганизма.

Снаружи бледная трепонема покрыта чехлом мукополисахаридной природы, синтезируемым в протоплазме и выводящимся на поверхность микроорганизма через специальные каналы. Под чехлом располагается трехслойная клеточная стенка, под ней — также трехслойная цитоплазматическая мембрана, внутри которой заключен протоплазматический цилиндр, содержащий цитоплазму с многочисленными рибосомами и мезосомами (впячиваниями цитоплазматической мембраны в цитоплазму). Цитоплазма содержит нуклеоид, отличающийся от ядра отсутствием ядерной оболочки. На концевых витках бледной трепонемы имеются выросты — блефаропласты, к которым прикрепляются пучки фибрилл — поверхностных (расположенных снаружи от цитоплазматической мембраны) и глубоких (расположенных под цитоплазматической мембраной). Фибриллы обеспечивают движение микроорганизма.

Бледная трепонема размножается преимущественно путем поперечного деления на 2 или несколько сегментов, каждый из которых вырастает затем во взрослую особь. Деление трепонем происходит каждые 30—33 ч, а рост занимает в среднем 1—1,5 ч. Поперечное деление характерно для ранних стадий сифилиса и благоприятных условий существования бледной трепонемы.

Помимо вышеописанной спиралевидной формы, трепонема может существовать в виде **цист** и **L-форм**. Циста является формой выживания и размножения бледной трепонемы в неблагоприятных

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 513

условиях среды. Циста образуется из спиралевидной трепонемы через анрулирование (скручивание трепонемы в плотный клубок) с последующим образованием вокруг анрулированной формы защитной оболочки, состоящей из нескольких мембран и капсуловидной субстанции. Циста рассматривается как стадия покоя бледной трепонемы. Спустя длительное время после образования цисты происходит ее сегментация с формированием дочерних шаровидных элементов или коротких трепонем, которые в дальнейшем выходят из материнской цисты, дифференцируются и дают начало новой популяции, типичной для исходного штамма. Если анрулированию подвергается не одна, а две или несколько бледных трепонем, то в процессе цистообразования они могут обмениваться ядерным материалом, и тогда происходящее в дальнейшем размножение может считаться половым.

L-трансформация является способом выживания бледной трепонемы. Она происходит под влиянием L-трансформирующих факторов, к которым относится воздействие ряда химических веществ (сульфаниламиды, антибиотики), физических факторов (высокая температура, облучение), а также специфических и неспецифических факторов иммунитета, проявляющихся при снижении реактивности организма. L-трансформация начинается с подавления синтеза клеточных стенок и увеличения диаметра протоплазматического цилиндра. Микроорганизм утрачивает способность к клеточному делению при одновременном усилении синтеза ДНК и интенсивном ядерном делении. Частичная или полная утрата клеточной стенки ведет к образованию шаровидных форм, покрытых пограничной мембраной, размер которых весьма различен и может во много раз превышать поперечник спиралевидной формы. Различают L-формы в виде малых, больших и почкующихся шаров.

При сохранении в среде L-трансформирующего агента происходит репродукция L-форм с образованием колоний этих форм. При удалении L-трансформирующего агента L-формы могут реверсировать в исходную спиралевидную форму.

Считается, что число цист и L-форм бледной трепонемы возрастает с увеличением длительности заболевания. L-трансформация провоцируется терапией пенициллинами, особенно в субтерапевтических дозах. Это тесно связано с механизмом действия пенициллина на бледную трепонему — торможением синтеза предшественников клеточной стенки, в связи с чем пенициллин активен в основном в отношении делящихся спиралевидных трепонем в период их роста. На цисты пенициллин напрямую не действует и может оказывать лишь опосредованное влияние через усиление фагоцитоза.

Патогенез

Важным компонентом патогенности *T. pallidum* является способность микроорганизма прикрепляться к клеткам макроорганизма (возможно, с помощью фибронектина). При размножении бледных трепонем в периваскулярной зоне мукополисахаридаза трепонемы разрушает мукоидное вещество вокруг сосудов, что вызывает спадение их стенок с последующим тромбозом и формированием эндо- и периартериитов, некроза и изъязвления тканей. Длительность формирования кожных поражений зависит от количества трепонем. Вещества, имеющие структуру, подобную липополисахаридам, обнаруживаемые как на клеточной стенке трепонем, так и на мембране лейкоцитов, обладают иммуносупрессорной активностью. Вместе с тем было доказано и прямое токсическое воздействие бледной трепонемы на синтез макромолекулярных соединений (ДНК, РНК, белки).

Трансформация бледной трепонемы из вирулентной (спиралевидной) в L-формы и циста, депонирование жизнеспособного возбудителя в полимембранных фагосомах служат патогенетическим основанием для смены манифестных периодов сифилиса латентными. При первичном и в первые 2—3 мес вторичного периода сифилиса преобладающей формой сущест-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 514

вования возбудителя в организме является спиралевидная, в дальнейшем накапливается все больше форм устойчивого выживания. Латентные периоды сифилиса принято связывать с уменьшением числа возбудителей в организме и преобладанием измененных форм (L-форм и цист). Цисты обладают антигенной активностью, и при их наличии в организме как нетрепонемные, так и трепонемные серологические тесты положительны. L-формы не обладают антигенной активностью либо обладают ею частично, и при их нахождении в организме все серологические тесты могут быть отрицательными; положительными могут оставаться только трепонемные тесты.

Очень сложно и не имеет пока достаточного научного объяснения явление **серологической резистентности**, т.е. сохранения стойкой позитивности серологических реакций после адекватного лечения сифилиса. Это состояние встречается тем чаще, чем больше времени прошло от момента заражения до начала лечения. Существует несколько толкований феномена серорезистентности. В частности, его связывают с длительной персистенцией в организме бледных трепонем в измененных формах. До настоящего времени не выработаны достоверные критерии определения жизнеспособного возбудителя в организме человека, хотя научные исследования в этом направлении ведутся давно. Наиболее информативными до недавнего времени представлялись методы, связанные с определением уровня IgM в крови. В последнее время интенсивно разрабатываются методики выявления антигена бледной трепонемы различными вариантами метода ПЦР.

Измененные формы трепонем и их способность превращаться в спиралевидную форму играют роль и в патогенезе клинических и серологических **рецидивов** заболевания, отмечающихся у некоторых больных после адекватного лечения, сопровождающегося хорошими ближайшими результатами: исчезновением клинических проявлений заболевания, а также получением отрицательных результатов реакции связывания комплемента (реакции Вассермана) и микрореакции преципитации. Через некоторое время (обычно в пределах 2—6 мес после лечения) у таких пациентов вновь регистрируются положительные результаты указанных тестов и в отдельных случаях — возникновение клинических проявлений заболевания (клинико-серологический рецидив). В этих случаях вновь проводится специфическое лечение.

Пути передачи инфекции:

- половой;
- трансплацентарный (передача инфекции от больной матери плоду через плаценту, ведущая к развитию врожденного сифилиса);
- трансфузионный (при переливании крови от донора, больного сифилисом в любой стадии);
- бытовой, являющийся большой редкостью;
- профессиональный (заражение сифилисом персонала лабораторий, работающего с инфицированными экспериментальными животными, а также акушеров-гинекологов, хирургов, стоматологов и патологоанатомов при профессиональных манипуляциях).

Клинические признаки и симптомы

Сифилис характеризуется периодичностью течения.

После инфицирования следует **инкубационный период** длительностью в среднем 3—4 нед.

По окончании инкубационного наступает **первичный период** сифилиса, который начинается с появления первичного аффекта, или твердого шанкра, представляющего собой эрозию или, несколько реже, язву, имеющую ряд типичных для этого заболевания признаков. Сифилитическая эрозия — овальной или округлой формы, правильных очертаний, с четкими краями и блюдцеобразно углубленным дном. Дно эрозии чистое, отделяемое скудное, серозное. В случае присоединения вторичной инфекции отделяемое может стать более обильным, серозно-гнойным. Определя-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 515

ющим симптомом является плотный инфильтрат в основании.

Почти непременным симптомом первичного сифилиса является увеличение близлежащих лимфатических узлов — регионарный лимфаденит, который появляется примерно через неделю после возникновения шанкра. Увеличенные лимфоузлы безболезненны, консистенция их плотно-эластическая. Продолжительность первичного периода — 6—7 нед.

Вторичный период сифилиса начинается с возникновения обильных высыпаний на коже и слизистых, что отражает процесс генерализации инфекции. Появлению высыпаний могут предшествовать продромальные явления: разбитость, головная боль, умеренное повышение температуры тела, боли в костях и суставах, потеря аппетита. Эти явления обычно наблюдаются в последние 5—7 дней перед появлением генерализованных сыпей. Сыпи полиморфны: чаще наблюдаются пятнистые (розеолезные), узелковые (папулезные), реже — гнойничковые (пустулезные) и очень редко — пузырьковые (везикулезные) элементы.

Наряду с появлением сыпи у подавляющего большинства больных еще сохраняются остатки твердого шанкра и определяется регионарный склераденит.

Нередко при вторичном сифилисе возникает нарушение пигментации (сифилитическая лейкодерма, чаще в области шеи), а также выпадение волос (алопеция) — мелкоочаговое либо диффузное.

Сыпь вторичного периода имеет ряд характерных особенностей:

- доброкачественность течения, как правило, без деструкции тканей и последующих рубцов;
- отсутствие субъективных ощущений;
- полиморфизм высыпаний (как истинный полиморфизм, т.е. одновременное присутствие различных морфологических элементов, так и ложный, заключающийся в одновременном существовании элементов в разных стадиях их развития, что объясняется «толчкообразным» характером их появления);
- отсутствие островоспалительных явлений; преобладание элементов медно-красного цвета с синюшным оттенком, которые в процессе развития становятся более бледными, буроватыми;
- округлость и четкая очерченность элементов, отсутствие склонности к слиянию;
- наличие в элементах большого количества бледных трепонем, заразность вторичных проявлений, особенно в случае мацерации и эрозирования поверхности;
- быстрое исчезновение высыпаний под влиянием противосифилитической терапии.

Через несколько недель высыпания самопроизвольно угасают, сменяясь **скрытым (латентным) периодом**. Общая продолжительность вторичного периода — около 3—4 лет. В течение этого времени клинические проявления сифилиса несколько раз рецидивируют, причем с каждым разом высыпания становятся все менее обильными, склонными к группировке и локализации на ограниченных участках кожи и слизистых. Периоды рецидивов заболевания разделены латентными промежутками, когда заболевание выявляется только на основании положительных серологических реакций.

Клинические проявления первичного и вторичного периодов доброкачественны и исчезают, как правило, без следа.

Третичный период сифилиса может развиваться вслед за вторичным, т.е. через 3—4 года после заражения. Однако такое развитие процесса отмечается только у 3—5% больных, а у остальных 95—97% между вторичным и третичным сифилисом проходят многие годы и десятилетия. Третичный сифилис возникает обычно у нелеченых больных, хотя из этого правила есть исключения.

Кожные проявления третичного периода представляют собой немногочисленные, иногда единичные элементы, расположенные асимметрично, склонные к группировке, безболезненные. В зависимости от глубины залегания и размеров элементов различают **бугорковые** и **гуммозные высыпания**. Бугорки мельче, они расположены в толще дермы; гуммы крупнее, располагаются под дермой. Бугорки насчитываются десятками, гум-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 516

мы — единицами. По сути, те и другие представляют специфическое воспаление — хроническую инфекционную гранулему. Разрешение этих элементов происходит через изъязвление (или склероз) с последующим развитием рубца или атрофии. Длительность существования бугорков и гумм составляет месяцы и годы.

В качестве чрезвычайно редкой разновидности третичных сифилисов следует упомянуть **третичную розеолу**.

Нейросифилис

Инфицирование нервной системы происходит рано — в течение нескольких недель или месяцев после заражения сифилисом. Изменение состава спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляется у 10—20% больных первичным сифилисом, у 30—70% больных вторичным и у 10—30% больных латентным сифилисом.

Нейросифилис может протекать бессимтомно или с клиническими проявлениями, характрными для того или иного вида поражения нервной системы *(см. «Классификация»)*.

Поражение внутренних органов

Поражения внутренних органов могут возникать уже на ранних стадиях сифилиса, в частности во вторичном периоде заболевания. На первом месте по частоте — специфические гепатиты и гепатоспленииты, зачастую сопровождающиеся желтухой.

Реже возникает патология почек, проявляющаяся доброкачественной протеинурией, в редких случаях — сифилитическим липоидным нефрозом.

Из поражений сердечно-сосудистой системы встречаются специфические миокардиты, аортиты и изменения коронарных сосудов.

Патология пищеварительной системы представлена сифилитическими гастритами («ранний гастросифилис»), которые по симптоматике могут имитировать рак, язву желудка или привратника, гастродуоденит.

Вышеперечисленные поражения внутренних органов носят преходящий характер и хорошо поддаются специфической терапии (за исключением эндокринопатий).

Среди **поздних висцеральных поражений** ведущее место принадлежит сердечно-сосудистой системе (90—94% случаев); у 4—6% больных поражается печень, и лишь 1—2% приходится на всю остальную позднюю висцеральную патологию. Во всех случаях поздней висцеральной патологии во внутренних органах образуется разлитая гуммозная инфильтрация либо ограниченные гуммозные узлы.

Наиболее распространенная патология — это сифилитический аортит, который вначале развивается как неосложненный и дает довольно скудную субъективную симптоматику, а в дальнейшем сопровождается осложнениями: аневризмой аорты, недостаточностью аортальных клапанов и (или) стенозом устьев коронарных артерий, которые и определяют клиническую картину заболевания. Исходом аневризмы аорты может быть ее разрыв и мгновенная смерть больного.

Поздний сифилитический миокардит может быть обусловлен диффузной гуммозной инфильтрацией межуточной ткани либо образованием гумм, что встречается чрезвычайно редко. Клиника заболевания зависит от характера и локализации поражения.

Сифилитические гепатиты подразделяют на 4 формы: **хронические (эпителиальный** и **интерстициальный)**, **ограниченный гуммозный** и **милиарный гуммозный**. Тяжесть клиники и серьезность прогноза (цирроз печени с летальным исходом) зависят от распространенности и характера поражения.

Поражения желудка могут давать симптоматику по типу хронического гастрита, язвы желудка или рака.

Поражения легких могут проявляться в виде интерстициальной пневмонии или очагового процесса, который приходится дифференцировать с раком и туберкулезом.

Сифилитические изменения почек представляются в виде амилоидоза, нефросклероза или изолированных гумм.

Поражения других органов встречаются чрезвычайно редко.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 517

Поражение опорно-двигательного аппарата

Наиболее ранний симптом поражения опорно-двигательного аппарата, появляющийся обычно в конце первичного — начале вторичного периода, — это ночные боли в длинных трубчатых костях конечностей. Никакими объективными изменениями костей это не сопровождается. Изредка во вторичном периоде у больных выявляются периоститы и остеопериоститы, в основном в области большеберцовых костей и костей черепа. Пациенты также жалуются на мучительные ночные боли в костях. При ранних формах сифилиса могут наблюдаться артралгии, в основном плечевых и коленных суставов, при этом больных беспокоят боли, повышение температуры тела, недомогание. Различают специфические синовиты и остеоартриты. Все перечисленные поражения костей и суставов в ранние периоды сифилиса быстро регрессируют под влиянием специфической терапии.

К **поздним проявлениям** патологии опорно-двигательного аппарата относятся табетическая артропатия и гуммозные поражения костей и суставов. **Табетическая артропатия** — это изменение величины, формы, конфигурации суставов — преимущественно коленных, тазобедренных и позвоночника. В костях отмечается остеопороз. При значительных деформациях характерны сохранность функции и безболезненность поражений.

Гуммозные поражения костей могут быть диффузными или ограниченными. В зависимости от локализации гуммозных инфильтратов диагностируются периоститы, остеопериоститы, остеомиелиты. Гуммозные процессы характеризуются как деструктивными, так и продуктивными изменениями. Поражаются длинные трубчатые и плоские кости, а также тела позвонков.

Поздние поражения суставов (коленных, плечевых, локтевых, голеностопных) возникают обычно при близком расположении гуммозного инфильтрата в костной ткани. Характерны деформации суставов и значительные разрушения костной ткани при хорошем самочувствии больного и сохранении функции суставов.

Скрытый сифилис

Диагноз скрытого сифилиса ставится при отсутствии у пациента каких-либо специфических проявлений заболевания со стороны кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Диагноз основывается только на данных серологического обследования (положительные результаты нетрепонемных и трепонемных тестов).

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), по давности заболевания скрытый сифилис делят на **ранний** (продолжительностью до 2 лет) и **поздний** (свыше 2 лет). При невозможности достоверно определить давность заболевания ставят диагноз скрытого неуточненного сифилиса.

Врожденный сифилис

Он возникает в результате внутриутробного инфицирования плода через плаценту от больной сифилисом матери. Заболевание ребенка может проявиться в различные периоды: внутриутробно, вскоре после рождения и значительное время спустя после рождения. В зависимости от этого различают:

- сифилис плода, который может вести к внутриутробной гибели плода и мертворождению на 6—7 мес беременности;
- ранний врожденный сифилис, проявляющийся у ребенка в возрасте от 0 до 2 лет;
- поздний врожденный сифилис, симптомы которого возникают после 2 лет.

Как ранний, так и поздний врожденный сифилис может быть **манифестным** (с клиническими проявлениями) или **скрытым**.

Вероятность внутриутробной передачи сифилиса не стопроцентна. Она зависит:

- от стадии сифилиса у матери (максимальная опасность существует при вторичном и скрытом раннем сифилисе; риск заметно уменьшается спустя 3 года после заражения);

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 518

- срока беременности, на котором выявлен сифилис и начато лечение женщины (наибольший риск при выявлении и начале лечения в поздних сроках беременности либо после родов);
- качества лечения, которое определяется:
  — применением препаратов пенициллина (или полусинтетических пенициллинов);
  — использованием во время беременности растворимого пенициллина и препаратов средней длительности действия (а не пролонгированных форм);
  — соответствием доз ЛС и длительности лечения принятым стандартам.

Клиническая картина раннего врожденного сифилиса

В клинической картине манифестного врожденного сифилиса различают **3 вида симптомов**.

Проявления, патогномоничные для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе:

- **сифилитическая пузырчатка,** существующая уже при рождении либо появляющаяся в первые дни жизни. Характерны пузыри с серозным, серозно-гнойным или кровянистым содержимым, окруженные лиловатым венчиком инфильтрата, которые быстро вскрываются и ссыхаются в корки; локализуются на ладонях и подошвах, редко — на других участках;
- **диффузная инфильтрация кожи Хохзингера**, возникающая чаще на 8—10-й нед жизни ребенка, локализуется на ладонях, подошвах, на лице и волосистой части головы, реже на ягодицах, бедрах и т.д. Инфильтрированная кожа синюшно-багрового цвета, напряжена, из-за потери эластичности легко растрескивается. Лучевидные тонкие рубчики на губах, подбородке и у углов рта (рубцы Робинзона—Фурнье) остаются на всю жизнь свидетельством перенесенного раннего врожденного сифилиса;
- **специфический ринит** часто возникает внутриутробно и проявляется с первых дней жизни. Заболевание протекает в три стадии: I — сухая стадия, характеризующаяся набуханием слизистой носа и затрудненным дыханием; II — катаральная стадия, при которой отмечается слизистое, а затем гнойно-кровянистое отделяемое из носа; III — язвенная стадия, с появлением изъязвлений слизистой носа, с обильным зловонным отделяемым и образованием корок, крайне затрудняющих дыхание. В отсутствие лечения глубокие изъязвления слизистой носа переходят на хрящ и кости, происходит некроз носовой перегородки с перфорацией и выделением костных секвестров, что приводит к типичной деформации носа **(«седловидный», «козлиный» нос)**;
- остеохондрит длинных трубчатых костей (Вегенера), возникающий обычно внутриутробно. Очаги поражения расположены между эпифизом и диафизом трубчатых костей, в зоне пролиферации хряща, что проявляется нарушением образования кальция и торможением развития остеобластов. Остеохондрит имеет диагностическое значение только в первые 3 мес жизни, позже встречается редко. Заболевание выявляется рентгенологически, различают 3 стадии: I — наличие светлой, слегка зазубренной полоски шириной 2 мм между эпифизом и диафизом (в норме — 0,5 мм), что может наблюдаться также при рахите и даже у здоровых детей; II — светлая полоска шириной 2—4 мм с зазубринами, обращенными в сторону эпифиза, расширение зоны обызвествления, полоса разрежения под зоной обызвествления; III — наличие грануляционной ткани под хрящевым слоем ближе к диафизу, выявляющееся в виде темной, шириной 2—4 мм полосы разрежения на границе эпифиза и диафиза; значительное разрежение костной ткани может приводить к отделению эпифиза от диафиза, т.е. внутриэпифизарному перелому, при котором диагностируется **псевдопаралич Парро**. Пораженная конечность полностью неподвижна, попытки пассивного движения сопровожда-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 519

ются криком ребенка из-за боли, т.к. чувствительность сохранена. Типично положение конечностей в виде **«тюленьих лапок»**. II и III стадии остеохондрита встречаются только при врожденном сифилисе.

Типичные проявления сифилиса, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе:

- папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по всему телу; в местах мацерации — эрозивные папулы и широкие кондиломы;
- розеолезная сыпь (встречается редко);
- рауцедо;
- алопеция;
- поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм;
- поражения внутренних органов в виде специфических гепатита, гломерулонефрита, миокардита, эндо- и перикардита и др.;
- поражения ЦНС в виде специфического менингита, гидроцефалии и т.д.

Общие и локальные симптомы, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях:

- гипотрофия, иногда резко выраженная;
- анемия;
- гепатоспленомегалия;
- хориоретинит;
- онихии и паронихии.

Поздний врожденный сифилис

Патогномоничные симптомы объединены в **триаду Гетчинсона**:

- **паренхиматозный кератит**, чаще двусторонний, проявляющийся светобоязнью, слезотечением, блефароспазмом, перикорнеальной инъекцией сосудов, диффузным или очаговым помутнением роговицы;
- **лабиринтная глухота**, обусловленная воспалением и геморрагиями в области лабиринта в сочетании со специфическим поражением слухового нерва;
- **гетчинсоновы зубы** — верхние средние резцы бочкообразной формы или в форме отвертки, более широкой на уровне шейки зуба, чем на режущем крае, который имеет полулунную выемку. Подобным образом могут быть изменены и другие резцы, как верхние, так и нижние.

Для **позднего врожденного сифилиса** патогномоничны также саблевидные голени (искривленные вперед), что считается результатом неравномерного роста большеберцовых костей вследствие перенесенного в периоде новорожденности специфического остеохондрита.

Характерны различные дистрофии костей и зубов: выдающиеся теменные и лобные бугры, «олимпийский» лоб, ягодицеобразный череп, утолщение грудинного конца правой ключицы (признак Авситидийского), кисетообразные моляры и клыки, карликовые зубы, диастема (Гаше), бугорок Карабелли (дополнительный выступ на жевательной поверхности первых верхних моляров), инфантильный мизинец и т.д.

Вышеописанные симптомы и дистрофии редко присутствуют в полном наборе, но выступают в тех или иных сочетаниях или даже изолированно.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз сифилиса устанавливается на основании:

- характерных клинических проявлений;
- обнаружения бледной трепонемы в отделяемом сифилидов;
- положительных результатов серологических тестов — нетрепонемных и трепонемных.

Клинические проявления различных форм заболевания *см. «Клинические признаки и симптомы».*

В качестве метода прямой диагностики сифилиса широко используется **микроскопическое исследование нативных препаратов в темном поле зрения**. Другой метод прямой диагностики — ПИФ для определения *T. Pallidum* при люминесцентной микроскопии в темном поле зрения — применяется в основном за рубежом; третий метод — ПЦР находится в стадии научной проработки.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 520

К серологическим **нетрепонемным тестам** относятся:

- РСК с кардиолипиновым антигеном, или **реакция Вассермана** (с момента изобретения в 1906 г. она играет ведущую роль в диагностике сифилиса в России, хотя в настоящее время в большинстве стран заменена более дешевыми и менее трудоемкими тестами);
- микрофлоккуляционный тест, или **реакция микропреципитации** (за рубежом — VDRL);
- быстрый плазмареагиновый тест **(RPR)**.

Среди **трепонемных специфических серологических тестов** наибольшее значение имеет **РИФ** (FTA-abs), осуществляемая в России в 2 модификациях — РИФ 200 и РИФ abs; **РИБТ** (TPI); **РПГА** (TPHA) и **ИФА** (ELISA) на антитела класса Ig M и класса Ig G.

РИФ и ИФА становятся положительными раньше других тестов (с 3-й нед заболевания) и долгие годы остаются положительными после проведенного успешного лечения.

РПГА и РИБТ становятся положительными с 7—8-й нед заболевания и остаются такими в течение длительного времени. РПГА имеет универсальное значение и применяется как скрининговый метод исследования и тест подтверждения наличия сифилиса. Сфера применения РИБТ постепенно сужается из-за дороговизны и трудоемкости теста, однако данный метод продолжает применяться как реакция-арбитр при расхождении результатов других тестов. В то же время РИБТ имеет определенное значение в оценке эффективности лечения, поскольку имеет количественное выражение.

В целом нетрепонемные тесты применяются как скрининговые, а также в количественной постановке служат для контроля эффективности лечения. Их результаты становятся отрицательными в течение нескольких недель — нескольких лет после окончания лечения (в зависимости от длительности существования инфекции до начала терапии).

Трепонемные тесты служат для подтверждения диагноза и имеют весьма ограниченное значение в качестве критериев эффективности лечения.

Дифференциальный диагноз

При наличии **шанкра** дифференциальный диагноз проводится с эрозивным баланопоститом, генитальным герпесом, гонорейными и трихомонадными язвами половых органов, шанкриформной пиодермией, раком кожи, мягким шанкром, четвертой венерической болезнью, острой язвой вульвы Чапина—Липшютца, молниеносной гангреной половых органов, тромбофлебитами и флеболимфангитами половых органов.

С **сифилитической розеолезной сыпью** дифференцируют следующие заболевания: инфекционные болезни (корь, краснуха, брюшной и сыпной тифы), токсикодермии лекарственного или алиментарного происхождения, отрубевидный (разноцветный) лишай, розовый лишай, пятна от укусов лобковых вшей (площиц), мраморность кожи.

Дифференциальная диагностика **папулезных сифилидов** включает каплевидный парапсориаз, красный плоский лишай и псориаз; при локализации папул на ладонях и подошвах — псориаз, экзему, микозы стоп; эрозивные папулы гениталий дифференцируют с ложносифилитическими папулами женских наружных половых органов, банальными фолликулитами, контагиозным моллюском; широкие кондиломы дифференцируют с остроконечными кондиломами, вегетирующей пузырчаткой, геморроидальными узлами.

При дифференциальной диагностике **пустулезных сифилидов**, насчитывающих 5 разновидностей, учитывают следующее: угревидный сифилид необходимо дифференцировать с вульгарными (юношескими) угрями, папулонекротическим туберкулезом кожи, узелковым аллергическим васкулитом, йодистыми или бромистыми угрями, масляными профессиональными фолликулитами; оспенновидный сифилид дифференцируют с ветряной оспой; импетигоподобный сифи-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 521

лид — с вульгарным импетиго; сифилитическую эктиму — с эктимой вульгарной; сифилитические рупии — с рупиоидным псориазом.

Поражения слизистых оболочек при вторичном сифилисе требуют дифференциальной диагностики с лакунарной ангиной, дифтерией зева, ангиной Плаута—Венсана, красным плоским лишаем, лейкоплакией, красной волчанкой, кандидозом.

Эрозивные сифилитические папулы дифференцируют с проявлениями многоформной экссудативной эритемы, буллезного пемфигоида, герпеса, истинной пузырчатки, афтозного стоматита, эксфолиативного глоссита.

Пигментный сифилид (сифилитическая лейкодерма) дифференцируется с лейкодермой после солнечного облучения у больных отрубевидным лишаем, лейкодермой после разрешения других дерматозов (псориаз, парапсориаз и т.д.), витилиго.

При **сифилитической алопеции** дифференциальный диагноз проводят с диффузной алопецией неспецифической этиологии, крупноочаговой алопецией, себорейным облысением, рубцующей алопецией (псевдопеладой Брока), трихомикозами, дискоидной и диссеминированной красной волчанкой, иногда — красным плоским лишаем.

При дифференциальной диагностике **бугоркового сифилида** рассматриваются следующие заболевания: туберкулезная волчанка, туберкулоидный тип лепры, красные угри, кольцевидная гранулема, базалиома, саркоидоз Бенье—Бек—Шауманна, эктима вульгарная, варикозные язвы голеней, кожный лейшманиоз, липоидный некробиоз, васкулит узелковый некротический, хроническая язвенная пиодермия, псориаз.

В процессе дифференциальной диагностики **гуммозных поражений** исключают скрофулодерму, индуративный туберкулез кожи, эктиму вульгарную, хроническую язвенную пиодермию, спиноцеллюлярный рак, сифилитическую эктиму, изъязвившуюся базалиому, лепроматозные узлы, варикозные язвы, узловатую эритему, васкулит узловатый аллергический, панникулит узловатый лихорадочный Вебера—Крисчена, лейшманиоз кожи, туберкулезные поражения и новообразования.

Третичную розеолу дифференцируют с различными эритемами (стойкой фигурной эритемой Венде, хронической мигрирующей эритемой Афцелиуса—Липшютца, центробежной кольцевидной эритемой Дарье), а также с пятнистыми высыпаниями при лепре.

Общие принципы лечения

Лечение сифилиса направлено на эрадикацию из организма возбудителя заболевания. Наиболее древним средством лечения сифилиса являются препараты ртути, с 1909 г. к ним присоединились более эффективные препараты мышьяка. Те и другие обладали значительной токсичностью и давали множество осложнений, иногда с летальным исходом. С 20-х вплоть до 80-х гг. XX в. широко применялись менее токсичные препараты висмута. В 40-е годы в арсенал противосифилитических средств вошел пенициллин. Он обнаружил фантастически высокую эффективность при лечении сифилиса при практическом отсутствии осложнений (за исключением аллергических реакций). Очень постепенно пенициллин вытесняет тяжелые металлы и становится (но лишь с 1988 г.!) единственным и основным ЛС в лечении сифилиса. С этого момента только наличие аллергии на пенициллин может заставить обратиться к другим антибиотикам — препаратам резерва. Самое поразительное, что за полвека применения пенициллина во всем мире бледная трепонема сохранила к нему высокую чувствительность.

Фармакотерапия сифилиса

При превентивном лечении ЛС выбора:

A | *Бензатина бензилпенициллин в/м однократно 2,4 млн ЕД.*

Другие ЛС:

| *Бензилпенициллина натриевая соль/ бензилпенициллина новокаиновая*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 522

соль/бензатина бензилпенициллин (в соотношении 1:1:1) в/м по 1,8 млн ЕД 2 р/нед, всего 2 инъекции ***или***

С *Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 7 сут* ***или***

Бензилпенициллина новокаиновая соль/бензатина бензилпенициллин (в соотношении 1:4) в/м по 1,5 млн ЕД 2 р/нед, всего 2 инъекции ***или***

С *Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 7 сут.*

Самым предпочтительным из перечисленных методов превентивного лечения является однократная инъекция бензатина бензилпенициллина (ЛС длительного действия), т.к. неудач при этом не описано, а переносимость хорошая.

Фармакотерапия при первичном сифилисе

ЛС выбора:

С *Бензатина бензилпенициллин в/м 2,4 млн ЕД 1 р/нед, всего 2 инъекции (для зарубежного ЛС) или 2,4 млн ЕД 1 раз в 5 сут, всего 3 инъекции (для отечественного ЛС).*

Другие ЛС:

С *Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 10 сут* ***или***

С *Бензилпенициллина натриевая соль/бензилпенициллина новокаиновая соль/бензатина бензилпенициллин в/м по 1,8 млн ЕД 2 р/нед, всего 5 инъекций* ***или***

С *Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 10 сут* ***или***

С *Бензилпенициллина новокаиновая соль/бензатина бензилпенициллин в/м по 1,5 млн ЕД 2 р/нед, всего 5 инъекций* ***или***

С *Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 10 сут.*

Применение всех описанных ЛС при первичном сифилисе одинаково эффективно, поэтому выбор препарата должен совершаться с учетом переносимости лечения больным. Как правило, ЛС выбора становится бензатина бензилпенициллин (ЛС длительного действия).

Препараты средней длительности действия (бензилпенициллина новокаиновая соль и прокаин) и водорастворимую форму бензилпенициллина короткого действия (натриевую соль) используют при необходимости проведения лечения в условиях стационара. Это касается подростков, пожилых и соматически отягощенных больных либо пациентов с серьезными осложнениями первичной сифиломы (выраженный фимоз, гангрена).

Фармакотерапия при вторичном и раннем скрытом сифилисе

ЛС выбора:

С *Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 20 сут* ***или***

С *Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 20 сут* ***или***

С *Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 20 сут.*

Другие ЛС:

Бензатина бензилпенициллин в/м по 2,4 млн ЕД 1 р/нед, всего 3 инъекции (для зарубежного ЛС) или 2,4 млн ЕД 1 раз в 5 сут, всего 6 инъекций (для отечественного ЛС) ***или***

Бензилпенициллина натриевая соль/бензилпенициллина новокаиновая соль/бензатина бензилпенициллин в/м по 1,8 млн ЕД 2 р/нед, всего 10 инъекций ***или***

Бензилпенициллина новокаиновая соль/бензатина бензилпенициллин в/м по 1,5 млн ЕД 2 р/нед, всего 10 инъекций.

При вторичном и раннем скрытом сифилисе выбор препарата зависит от давности заболевания: чем больше длительность инфекции от момента заражения до начала лечения, тем менее целесообразно применение ЛС длительного действия или комбинированного состава и тем более обоснованно использование препаратов средней длительности действия (бензилпенициллина новокаиновая соль и прокаин) в амбулаторных условиях и водорастворимой формы бензилпенициллина короткого действия (натриевая соль) в условиях стационара.

Это связано с фармакокинетикой препаратов: ЛС длительного действия после

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 523

в/м введения в рекомендуемых дозах дает длительно сохраняющуюся, но низкую концентрацию пенициллина в крови (пиковая концентрация составляет около 0,1—0,2 мкг/мл, в дальнейшем происходит постепенное снижение концентрации ЛС до 0,05—0,06 мкг/мл к 7-м сут), что лишь незначительно превышает минимальный трепонемоцидный уровень (равный 0,018 мкг/мл).

Концентрация пенициллина в крови после введения ЛС средней продолжительности действия — на порядок выше (пиковая концентрация — до 3,5—4,5 мкг/мл, через 1 сут — 1,0—1,5 мкг/мл), а водорастворимого пенициллина — еще в несколько раз выше (пиковая концентрация — до 13 мкг/мл, со снижением через 6 ч до 0,36 мкг/мл).

При давности заболевания до 6 мес можно назначать ЛС длительного действия с тем расчетом, что его эффективность будет примерно равна эффективности ЛС средней длительности действия и водорастворимой формы бензилпенициллина.

При давности инфекции от 6 до 12 мес случаев серорезистентности либо серологических рецидивов будет больше при использовании ЛС длительного действия. В этих случаях выбор может обусловливаться жизненной ситуацией пациента, возможностью или невозможностью для него ежедневно являться на инъекции, а в части случаев — режимом работы лечебного учреждения. Хотя препараты средней продолжительности действия (или в их отсутствие — водорастворимая форма бензилпенициллина) предпочтительнее, назначение ЛС длительного действия в такой ситуации все же возможно.

При давности инфекции более 1 года лечение ЛС длительного действия повышает риск неблагоприятного исхода (по нашим данным, до 15,7% по сравнению с применением ЛС средней продолжительности действия и водорастворимых форм бензилпенициллина), в основном серорезистентности, поэтому целесообразно назначение ЛС средней длительности действия или водорастворимой формы бензилпенициллина короткого действия.

Таким образом, **при наличии у пациента поздних проявлений вторичного сифилиса** (алопеция, лейкодерма, гипертрофические папулы и широкие кондиломы), при скудости клинических проявлений, также свидетельствующей о большой длительности инфекции, назначения ЛС длительного действия следует избегать. Больные вторичным сифилисом, находящиеся в стационаре (в т.ч. лица со злокачественным течением сифилиса, с пустулезными сифилидами, а также соматически отягощенные) должны получать лечение водорастворимой формой бензилпенициллина или ЛС средней продолжительности действия.

Фармакотерапия при скрытом позднем сифилисе

Все сказанное выше еще более актуально в отношении скрытого сифилиса. **При скрытом сифилисе** с давностью инфекции более 6 мес, а особенно свыше 1 года, лечение ЛС длительного действия проводить не следует. Рекомендуемые препараты — ЛС средней продолжительности действия или водорастворимая форма бензилпенициллина короткого действия:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 28 сут

+

(через 2 нед)

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 14 сут

или

Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 28 сут

+

(через 2 нед)

Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 14 сут

или

Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 20 сут

+

(через 2 нед)

Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 10 сут.

Следует учесть, что длительность заболевания при скрытой форме сифилиса определить особенно трудно. Если нет несомненных анамнестических доказа-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 524

тельств определенного срока заражения, можно легко принять поздний скрытый сифилис за ранний, а в этом случае терапия ЛС длительного действия практически бесперспективна в плане получения отрицательных результатов серологических реакций. Следует также иметь в виду, что ни увеличение числа инъекций, ни сокращение интервалов между ними (обычно это касается ЛС длительного действия) не повышают эффективности лечения. Напротив, у больных, получивших сверхмассивное лечение, нередко развивается серорезистентность.

Фармакотерапия при раннем висцеральном сифилисе

Лечение больных с ранними висцеральными поражениями (на фоне ранних стадий сифилиса) следует проводить в стационаре под наблюдением терапевта:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 20 сут ***или***
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 20 сут ***или***
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 20 сут.

Во всех случаях необходимо назначение симптоматической терапии, в т.ч. по показаниям гормональной, витаминотерапии и пр.

Фармакотерапия при позднем висцеральном сифилисе

Лечение проводится дерматовенерологом совместно с терапевтом, назначающим терапию с учетом поражения того или иного органа:

С *Тетрациклин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 14 сут* ***или***
С *Эритромицин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 14 сут.*

Затем:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 400 000 ЕД 8 р/сут, 28 сут
+
(через 2 нед)
Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 400 000 ЕД 8 р/сут, 14 сут

или

С *Тетрациклин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 14 сут* ***или***
С *Эритромицин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 14 сут* ***или***
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 28 сут
+
(через 2 нед)
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 14 сут

или

С *Тетрациклин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 14 сут* ***или***
С *Эритромицин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 14 сут* ***или***
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 28 сут
+
(через 2 нед)
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 14 сут.

Фармакотерапия при третичном сифилисе

Лечение больных третичным сифилисом при наличии сопутствующих специфических поражений внутренних органов проводится по методике, рекомендованной для позднего висцерального сифилиса *(см. «Фармакотерапия при позднем висцеральном сифилисе»).*

В отсутствие сопутствующих висцеральных поражений лечение проводится по следующим схемам:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 28 сут
+
(через 2 нед)
Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 14 сут

или

Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 28 сут
+
(через 2 нед)
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 14 сут

или

Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 20 сут
+
(через 2 нед)
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 10 сут

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 525

Фармакотерапия при раннем нейросифилисе

Вопрос о месте госпитализации больных ранним нейросифилисом определяется совместно с невропатологом и дерматовенерологом на основании тяжести и локализации поражения:

Бензилпенициллина натриевая соль в/в капельно (в 400 мл изотонического р-ра натрия хлорида) по 10—12 млн ЕД 2 р/сут или в/в струйно по 2—4 млн ЕД 6 р/сут (12—24 млн ЕД/сут), 14 сут.

Фармакотерапия при позднем нейросифилисе

Лечение больных поздним нейросифилисом (прогрессивным параличом, спинной сухоткой) проводится по тем же методикам, которые рекомендованы для лечения больных ранним нейросифилисом *(см. «Фармакотерапия при раннем нейросифилисе»)*. Различие состоит в проведении 2 курсов лечения вместо одного (с перерывом в 2 нед), с последующим определением состава СМЖ через 6 мес. При выявлении патологических изменений проводится еще один курс лечения.

Использование преднизолона в начале лечения показано при прогрессивном параличе, т.к. в данном случае на фоне терапии возможно обострение психотической симптоматики:

Преднизолон внутрь по 20—60 мг 1 р/сут утром, 3 сут.

Отдельного внимания заслуживает методика лечения по поводу гумм головного или спинного мозга. При этом применение преднизолона в сочетании с терапией бензилпенициллином показано в течение всего первого курса лечения (2 нед), т.к. способствует повышению его эффективности:

Преднизолон внутрь по 20—60 мг 1 р/сут утром, 14 сут

+

Бензилпенициллина натриевая соль в/в капельно (в 400 мл изотонического р-ра натрия хлорида) по 10—12 млн ЕД 2 р/сут или в/в струйно по 2—4 млн ЕД 6 р/сут (12—24 млн ЕД/сут), 14 сут.

Затем через 2 нед:

Бензилпенициллина натриевая соль в/в капельно (в 400 мл изотонического р-ра натрия хлорида) по 10—12 млн ЕД 2 р/сут или в/в струйно по 2—4 млн ЕД 6 р/сут (12—24 млн ЕД/сут), 14 сут.

Фармакотерапия при непереносимости ЛС пенициллинового ряда

При непереносимости препаратов бензилпенициллина применяются т.н. препараты резерва.

Наиболее рационально применение **полусинтетических пенициллинов**:

B *Оксациллин в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 10 сут (при превентивном лечении), или 14 сут (при первичном сифилисе), или 28 сут (при вторичном и скрытом раннем сифилисе)*

или

B *Ампициллин в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 10 сут (при превентивном лечении), или 14 сут (при первичном сифилисе), или 28 сут (при вторичном и скрытом раннем сифилисе).*

Из препаратов **цефалоспоринового ряда** рекомендуется цефалоспорин 3-го поколения — цефтриаксон. Препарат хорошо проникает в органы, ткани и жидкости организма, в частности — в спинномозговую:

A *Цефтриаксон в/м 0,25 г 1 р/сут, 5 сут (при превентивном лечении), или 0,5 г 1 р/сут, 10 сут (при первичном сифилисе), или 1,0 г 1 р/сут, 20 сут (при вторичном и скрытом сифилисе), или 1—2 г 1 р/сут, 14 сут (при нейросифилисе).*

В тяжелых случаях (сифилитический менингоэнцефалит, острый генерализованный менингит) возможно в/в введение ЛС:

A *Цефтриаксона в/в по 2,0 г 2 р/сут, 14 сут.*

В редких случаях возможно развитие перекрестной аллергии с ЛС пенициллинового ряда.

Возможно также применение ЛС **тетрациклинового ряда**:

C *Доксициклин внутрь по 0,1 г 2 р/сут, 10 сут (при превентивном лечении), или 15 сут (при первичном сифилисе),*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 526

или 30 сут (при вторичном и раннем скрытом сифилисе) ***или***

С *Тетрациклин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 10 сут (при превентивном лечении), или 15 сут (при первичном сифилисе), или 30 сут (при вторичном и раннем скрытом сифилисе).*

Следует обратить внимание на соблюдение равных интервалов между приемами препарата (6 ч).

У беременных при непереносимости всех пенициллиновых препаратов и цефтриаксона возможно назначение макролидов:

Эритромицин внутрь по 0,5 г 4 р/сут, 15 сут (при первичном сифилисе) или 30 сут (при вторичном и скрытом сифилисе).

Эритромицин не проникает через плаценту, поэтому ребенка после рождения необходимо пролечить ЛС пенициллинового ряда.

Фармакотерапия сифилиса при беременности

В настоящее время в связи с наличием эффективных и краткосрочных методов лечения выявление сифилиса перестало играть роль медицинского показания для прерывания беременности. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает женщина. Роль врача состоит в проведении своевременного адекватного лечения и оказании психологической поддержки беременной.

Превентивное лечение и фармакотерапия при первичном сифилисе:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 10 сут ***или***
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 10 сут ***или***
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 10 сут.

Фармакотерапия при вторичном и скрытом раннем сифилисе:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 4 р/сут, 20 сут ***или***
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 20 сут ***или***
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 20 сут.

При непереносимости ЛС пенициллинового ряда беременным в качестве альтернативной терапии показано применение полусинтетических пенициллинов, цефтриаксона или эритромицина *(см. «Фармакотерапия при непереносимости ЛС пенициллинового ряда»).*

Фармакотерапия сифилиса у детей

Профилактическое лечение (профилактика врожденного сифилиса)

Показания к профилактическому лечению детей включают: отсутствие лечения, поздно начатое (после 32-й нед беременности) или неполноценное специфическое лечение матери; отсутствие профилактического лечения матери, если оно было показано:

Бензатин бензилпенициллин (зарубежное ЛС) 50 000 ЕД/кг 1 р/нед, всего 2 инъекции ***или***
Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 6 введений, 10 сут ***или***
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 50 000 ЕД/кг/сут в 2 введения, 10 сут ***или***
Бензилпенициллин прокаин в/м по 50 000 ЕД/кг 1 р/сут, 10 сут.

Применение отечественных ЛС пролонгированного действия у детей до 2 лет не рекомендуется.

Детям с непереносимостью пенициллина нередко удается провести лечение полусинтетическими пенициллинами, сохраняя ту же продолжительность лечения, что и при применении растворимого бензилпенициллина с профилактической целью:

Оксациллин в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 4 введения, 10 сут ***или***
Ампициллин в/м по100 000 ЕД/кг/сут в 4 введения, 10 сут.

Возможно также применение цефалоспоринов:

Цефтриаксон в/м 50 мг/кг 1 р/сут, 10 сут.

Применение препаратов тетрациклинового ряда у детей до 8 лет противопоказано.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 527

Фармакотерапия при раннем врожденном сифилисе (манифестном и скрытом)

При наличии патологических изменений в СМЖ либо в тех случаях, когда соответствующий анализ не проводился:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 6 введений, 14 сут ***или***

Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 50 000 ЕД/кг/сут в 2 введения, 14 сут ***или***

Бензилпенициллин прокаин в/м по 50 000 ЕД/кг 1 р/сут, 14 сут.

У доношенных детей в отсутствие выраженной гипотрофии (при массе тела не менее 2 кг) и при отсутствии патологии в ликворе специфическое лечение может проводиться ЛС длительного действия:

Бензатин бензилпенициллин (зарубежное ЛС) 50 000 ЕД/кг 1 р/нед, всего 3 инъекции.

Каждая доза делится пополам и вводится в 2 ягодицы.

При непереносимости бензилпенициллина следует использовать полусинтетические пенициллины:

Оксациллин в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 4 введения, 14 сут ***или***

Ампициллин в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 4 введения, 14 сут.

При непереносимости всей группы пенициллинов целесообразно применение цефалоспоринов:

Цефтриаксон в/м 50—80 мг/кг 1 р/сут, 14 сут.

Фармакотерапия при позднем врожденном сифилисе

Бензилпенициллин прокаин в/м по 50 000 ЕД/кг 1 р/сут, 28 сут

+

(через 2 нед)

Бензилпенициллин прокаин в/м по 50 000 ЕД/кг 1 р/сут, 14 сут ***или***

Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 50 000 ЕД/кг/сут в 2 введения, 28 сут

+

(через 2 нед)

Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 50 000 ЕД/кг/сут в 2 введения, 14 сут

или

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 6 введений, 28 сут

+

(через 2 нед)

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 100 000 ЕД/кг/сут в 6 введений, 14 сут.

Серорезистентность и дополнительное лечение

Серорезистентность — это стойкое сохранение положительных результатов нетрепонемных тестов (РСК, МРП) после полноценного лечения по поводу ранних стадий сифилиса. О серорезистентности говорят в тех случаях, когда в течение года после окончания терапии результаты РСК с трепонемным и кардиолипиновым антигенами либо результаты МРП остаются стойко положительными без тенденции к снижению титра реагинов. В этих случаях назначается дополнительное лечение.

Если через год после полноценного лечения результаты РСК и/или МРП по-прежнему положительные, но отмечается снижение титра реагинов (по меньшей мере в 4 раза) или снижение степени позитивности с резко положительной до слабо положительной, то эти случаи рассматривают как замедленную негативацию серологических реакций, а наблюдение продолжают еще 6 мес. Если в течение этого времени позитивность нетрепонемных тестов продолжает снижаться, то наблюдение можно продолжить еще 6 мес. В отсутствие дальнейшего улучшения исследуют состав СМЖ и назначают дополнительное лечение. Таким образом, дополнительное лечение проводится с учетом динамики сероreакций в сроки от 1 года до 2 лет после первого лечения, как правило, однократно.

Дополнительное лечение должно проводиться по методикам, обеспечивающим достаточно высокий уровень концентрации антибиотика в крови. Поэтому пред-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 528

почтительно применение растворимых форм бензилпенициллина или ЛС средней продолжительности действия либо цефтриаксона.

В отсутствие патологических изменений и СМЖ лечение проводят по следующей схеме:

Бензилпенициллина натриевая соль в/м по 1 млн ЕД 6 р/сут, 20 сут
или
Бензилпенициллина новокаиновая соль в/м по 600 000 ЕД 2 р/сут, 20 сут
или
Бензилпенициллин прокаин в/м по 1,2 млн ЕД 1 р/сут, 20 сут ***или***
Цефтриаксон в/м 1,0 г 1 р/сут, 20 сут.

Лечение натриевой и новокаиновой солями бензилпенициллина проводится в стационарных условиях, другими ЛС — амбулаторно.

В случае выявлении патологических изменений в СМЖ лечение проводится как при раннем нейросифилисе *(см. «Фармакотерапия при раннем нейросифилисе»)*.

Лечение по поводу серорезистентности у детей проводят аналогично терапии у взрослых, учитывая при расчете дозы возраст и массу тела ребенка.

Клинико-серологический контроль после окончания лечения

Взрослые и дети, получившие превентивное лечение после полового или тесного бытового контакта с больными ранними формами сифилиса, подлежат однократному клинико-серологическому обследованию через 3 мес после окончания лечения.

Больные первичным серонегативным сифилисом должны находиться под наблюдением также в течение 3 мес.

Больные ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты РСК или МРП, должны находиться под наблюдением до полного изменения этих результатов на отрицательные, а затем еще в течение 6 мес (в течение которых необходимо провести 2 обследования). Длительность клинико-серологического контроля определяется индивидуально в зависимости от результатов лечения.

Для больных поздними формами сифилиса, у которых результаты нетрепонемных тестов после лечения нередко остаются положительными, должны находиться под наблюдением не менее 3 лет. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимается индивидуально. В процессе наблюдения РСК (МРП) исследуют 1 раз в 6 мес в течение второго и третьего года. Специфические серологические реакции (РИТ, ИФА, РПГА, РИБТ) выполняют 1 раз в год.

Больные нейросифилисом, независимо от стадии, должны находиться под наблюдением в течение 3 лет. Результаты лечения контролируются с помощью серологических исследований сыворотки крови в сроки, указанные выше, а также с помощью оценки состава СМЖ, которые регулярно повторяют. Первое контрольное исследование СМЖ следует провести через 6 мес после окончания лечения; при наличии в ней патологических изменений (с учетом результатов серологических реакций) необходимо назначить еще один курс лечения (на успех лечения антибиотиками можно рассчитывать только до тех пор, пока патологические изменения в СМЖ сохраняются). Уровень белка в СМЖ изменяется медленнее, чем цитоз и серологические реакции, и иногда требуется до 2 лет для его нормализации. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных показателях цитоза и отрицательных результатах серологических тестов не служит показанием для проведения дополнительного курса лечения.

Дальнейший контроль состояния СМЖ проводится 1 раз в 6 мес в течение 3 лет с момента установления диагноза. Стойкая нормализация состава СМЖ, даже при сохранении остаточных клинических проявлений, является показанием к снятию с учета.

Дети, родившиеся от больных матерей, но сами не страдающие врожденным сифилисом, подлежат наблюдению в течение 1 года независимо от того, получали они профилактическое лечение или нет. Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте 3 мес и вклю-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 529

чает осмотр педиатра, консультацию невропатолога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты — РСК (МРП), РИБТ, РИФ. Если результаты этих тестов отрицательные и клинические симптомы заболевания отсутствуют, обследование повторяют в возрасте 1 года, перед снятием с учета. Если в 3-месячном возрасте выявлены какие-либо патологические изменения или получены положительные результаты серологических тестов, то повторное обследование проводят в 6-, 9- и 12-месячном возрасте.

Дети, получавшие специфическое лечение по поводу как раннего, так и позднего врожденного сифилиса, проходят клинико-серологический контроль в течение 3 лет.

Детям, получавшим лечение по поводу приобретенного сифилиса, клинико-серологический контроль проводят так же, как и взрослым.

При возникновении клинического или серологического рецидива больные подлежат обследованию у терапевта, невропатолога, окулиста, отоларинголога; целесообразно провести спинномозговую пункцию. Лечение проводят по методикам, предусмотренным для вторичного и скрытого сифилиса с давностью заболевания свыше 6 мес.

Снятие с учета

По окончании наблюдения проводится полное серологическое, включающее РСК (МРП), РИБТ, РИФ или РПГА и ИФА, и клиническое обследование больных с участием дерматовенеролога, терапевта, невропатолога, окулиста, отоларинголога.

Исследование СМЖ при снятии с учета показано пациентам, лечившимся по поводу нейросифилиса, в т.ч. бессимптомного.

При снятии с учета детей, получавших терапию по поводу врожденного сифилиса, рекомендуется консультация педиатра, невропатолога, окулиста, отоларинголога и выполнение указанных выше серологических реакций. При наличии у детей в анамнезе патологических изменений СМЖ ее исследование необходимо повторить.

В качестве критериев излеченности можно рассматривать:

- полноценность проведенного лечения и его соответствие действующим инструкциям;
- данные клинического обследования (осмотр кожных покровов и слизистых, при показаниях — оценка состояния внутренних органов и нервной системы), свидетельствующие об отсутствии патологических изменений;
- нормальные результаты лабораторных методов диагностики (серологических тестов, при показаниях — исследований СМЖ).

К работе в детских учреждениях, на предприятиях общественного питания больные сифилисом, получившие стационарное лечение, допускаются после выписки из стационара, а получающие амбулаторное лечение — после регресса клинических симптомов заболевания.

Дети, получающие амбулаторное лечение по поводу приобретенного сифилиса, могут посещать детское учреждение после исчезновения клинических проявлений.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения зависит от времени, прошедшего с момента инфицирования до начала лечения, и его адекватности. Оценка эффективности лечения должна соотноситься с прогнозом при различных формах заболевания.

При первичном и вторичном сифилисе лечение считается эффективным, если клинические проявления полностью регрессируют, результаты нетрепонемных серологических тестов становятся отрицательными, а трепонемных тестов — отрицательными или же регистрируется снижение их титров.

При скрытом раннем сифилисе успешность лечения определяется такими же лабораторными изменениями.

При раннем нейросифилисе эффективная терапия приводит к полному или частичному регрессу клинических проявлений, однако нередко остается стойкий неврологический дефект. Эффективная терапия обеспечивает санацию ликвора.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 530

При поздних формах сифилиса негативация серологических тестов маловероятна. В то же время клинические проявления заболевания при третичном сифилисе полностью регрессируют, а при позднем висцеральном сифилисе и нейросифилисе регрессируют обычно не полностью, но прекращается их прогрессирование.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При поздних проявлениях вторичного или скрытого сифилиса с давностью инфекции более 6 мес, а также при наличии изменений в СМЖ назначение ЛС длительного действия повышает частоту развития серорезистентности и других осложнений.

Использование ЛС длительного действия вместо растворимых форм пенициллина или ЛС средней продолжительности действия во время беременности повышает риск внутриутробной передачи инфекции и развития врожденного сифилиса.

Необоснованное увеличение доз антибиотиков и сокращение интервалов между их введением снижает эффективность лечения и ведет к развитию серорезистентности.

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».

Прогноз

Прогноз зависит от времени, прошедшего с момента инфицирования до начала лечения: с увеличением этого срока возрастает возможность сохранения положительных результатов серологических тестов на длительное время, иногда пожизненно; возрастает также риск развития рецидивов заболевания — клинических и серологических. Начало лечения при давности инфекции до 6 мес обеспечивает благоприятный прогноз (частота неэффективности терапии составляет около 1—3%). При длительности заболевания от 6 мес до 2 лет она увеличивается до 10—15%. При лечении больных поздними формами сифилиса результаты серологических тестов, как правило, не становятся отрицательными никогда, хотя может отмечаться снижение их титров и степени позитивности.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем: Рук-во для врачей. М.: Мед. книга; Н.Новгород: НИМА, 2001.*
2. *Венерические болезни: Рук-во для врачей. Под ред. О.К. Шапошникова. 2-е изд. М.: Медицина, 1991.*
3. *Заболевания, передаваемые половым путем: Иллюстр. Справочник. Гл. ред. К.К. Борисенко. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.*
4. *Заболевания, передающиеся половым путем: Сб. нормативно-метод. материалов. М.: Грантъ, 1999.*
5. *Инфекции, передаваемые половым путем: Практ. рук-во. Ю.К. Скрипкин и др. М.: МЕДпресс, 1999.*
6. *Кожные болезни и инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. Ю.С. Бутова. М.: Медицина, 2002.*
7. *Кожные и венерические болезни. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Шико, 2002.*
8. *Родионов А.Н. Заболевания, передаваемые половым путем. СПб.: Питер, 1999.*
9. *Родионов А.Н. Сифилис: Рук-во для врачей. СПб.: Питер, 1997.*
10. *Сифилис: Иллюстрированное рук-во. Под ред. В.И. Прохоренкова. М.: Мед. книга, 2002.*
11. *Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. М.: Триада-фарм, 2001.*
12. *ЦКВИ. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и заболеваний кожи: Протоколы ведения больных. М., 2001.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 531

Гонококковая инфекция

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС
Азитромицин
Зитролид 660
Сумамед 750
Хемомицин 774
Доксициклин
Медомицин 701
Офлоксацин
Заноцин 659
Заноцин ОД 659
Таривид 755
Спектиномицин
Кирин 679
Цефодизим
Цефотаксим
Клафоран 680
Цефабол 780
Цефтриаксон
Медаксон 700
Офрамакс 725
Цефтриабол 781
Ципрофлоксацин
Медоциприн 703
Цифран ОД 790
Антисептические ЛС
Серебра нитрат
Противогрибковые ЛС
Натамицин
Пимафуцин 730

Эпидемиология

В России пик заболеваемости гонореей пришелся на 1993 г. (230,9 на 100 тыс. населения). Отмеченное с этого времени снижение уровня заболеваемости нельзя считать истинным. На это, в частности, указывает соотношение больных гонореей и сифилисом (1:2,4 вместо 6:1—8:1). У мужчин случаи гонореи выявляются почти в 2 раза чаще, чем у женщин. Это объясняется тем, что инфицирование у мужчин, как правило, приводит к появлению субъективных симптомов, служащих причиной обращения к врачу. У женщин гонорея обычно протекает бессимптомно или с минимально выраженными клиническими проявлениями, поэтому выявляется лишь во время профилактических осмотров или при возникновении осложнений.

Классификация

По МКБ-10:

- гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования периуретральных и придаточных желез;
- гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием периуретральных и придаточных желез;
- гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов;
- гонококковая инфекция глаз;
- гонококковая инфекция костно-мышечной системы;
- гонококковый фарингит;
- гонококковая инфекция аноректальной области;
- другие гонококковые инфекции (сепсис, поражения кожи, абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония).

Этиология

Возбудителем гонококковой инфекции является *Neisseria gonorrhoeae* — грамотрицательный аэробный неподвижный диплококк размером от 1,25 до 1,6 мкм, имеющий форму кофейных зерен с обращенными внутрь вогнутыми сторонами. Характерным отличием *N. gonorrhoeae* при микроскопическом исследовании окрашенного препарата слу-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 532

жит его внутриклеточное расположение. Описаны L-формы *N. gonorrhoeae*, для культивирования которых требуются особые условия. Реверсия L-форм возбудителя в исходную форму может вызвать рецидив гонорейной инфекции. В настоящее время во всех регионах мира отмечается увеличение числа штаммов *N. gonorrhoeae*, продуцирующих β-лактамазу, обусловливающую устойчивость возбудителя к пенициллинам. В России в 1999 г. по результатам проведенных исследований установлено, что в Смоленской области уровень лекарственной устойчивости штаммов *N. gonorrhoeae* оказался сопоставим с таковым в развивающихся странах Юго-Восточной Азии: 78% выделенных культур *N. gonorrhoeae* были устойчивы к пенициллину, 96% — к тетрациклину.

Патогенез

Инфицирование происходит при половом контакте с больным гонореей. Возможно инфицирование новорожденного при прохождении через родовые пути матери, больной гонореей, а также при прямом контакте. Крайне редко инфицирование детей происходит при несоблюдении правил личной гигиены (от больных, осуществляющих уход за детьми).

Продолжительность инкубационного периода составляет от 1 сут до 1 мес (в среднем 5—7 сут) и зависит от времени, необходимого для инвазии *N. gonorrhoeae* в субэпителиальную ткань и развития воспалительной реакции.

Возможно лимфогенное и гематогенное распространение возбудителя с поражением различных систем и органов. В результате перенесенной гонорейной инфекции специфический иммунитет не развивается, поэтому возможно неоднократное повторное инфицирование (необходимо различать реинфекцию и рецидив заболевания для определения тактики ведения больного).

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления гонококковой инфекции зависят от формы заболевания (неосложненная, осложненная) и локализации процесса (генитальная, эктрагенитальная, диссеминированная).

К **неосложненным формам** гонореи нижних отделов мочеполовой системы относятся, в частности, уретрит, цистит, цервицит, вульвовагинит. Основными клиническими симптомами служат:

- дизурия;
- боль в нижней части живота;
- гнойно-слизистые или гнойные выделения из мочеиспускательного канала, цервикального канала, влагалища;
- зуд, жжение, дискомфорт в области наружных половых органов.

При гонорейном цистите, в отличие от уретрита, симптомы более выражены, может наблюдаться гематурия, моча мутная во всех пробах. Кроме того, у женщин может определяться болезненность при бимануальной пальпации области мочевого пузыря. Уретрит протекает бессимптомно у 10% мужчин, цервицит — у 50% женщин. Вульвовагинит более характерен для девочек препубертатного возраста, беременных и женщин в климактерическом периоде.

К **осложненным формам** гонореи нижних отделов мочеполового тракта относятся абсцедирование периуретральных и придаточных желез, гонококковый эндометрит, метроэндометрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, перитонит, простатит, эпидидимит, орхит.

Абсцедирование периуретральных и придаточных желез может возникнуть при несвоевременной диагностике или неправильном лечении гонореи. Основные клинические проявления:

- гиперемия вокруг точечных устьев парауретральных желез (скеневских ходов);
- гнойное или слизисто-гнойное отделяемое из парауретральных желез при массаже со стороны уретры;
- наличие псевдоабсцессов парауретральных желез со вскрытием через устья в уретру, влагалище;

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 533

- при поражении парауретральных ходов в крайней плоти или коже полового члена при пальпации обнаруживаются уплотнения в виде тяжей;
- при поражении желез мочеиспускательного канала (железы Литтре) или устьев заднепроходных пазух (морганиевы пазухи) могут наблюдаться осумкованные очаги величиной до вишневой косточки;
- при каверните возможно образование периуретральных абсцессов, которые вскрываются наружу, образуя уретральные свищи, или в просвет уретры.

Клинические проявления других осложнений зависят от локализации, распространенности и степени выраженности воспалительного процесса. Степень тяжести варьирует от бессимптомного течения до выраженного нарушения функции жизненно важных систем и органов.

К **экстрагенитальным формам** относятся поражение глаз, ротоглотки, аноректальной области.

Основные клинические симптомы гонококкового поражения глаз:
- гиперемия, отечность конъюнктивы;
- светобоязнь, гноетечение, слезотечение;
- язвенное поражение роговицы.

Основные клинические симптомы гонококкового фарингита:
- гиперемия и отечность задней стенки глотки, миндалин;
- болезненное глотание.

У большинства больных гонококковый фарингит протекает бессимптомно.

Основные клинические симптомы гонорейной инфекции аноректальной области:
- зуд, жжение в заднем проходе;
- гнойные выделения в каловых массах;
- болезненность акта дефекации;
- гиперемия, отечность, трещины в складках наружного сфинктера;
- остроконечные кондиломы.

Воспалительный процесс, как правило, развивается в нижнем отделе прямой кишки (3—4 см над наружным сфинктером) и у большинства больных протекает бессимптомно.

К диссеминированным формам гонококковой инфекции относится поражение костно-мышечной системы (артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит) и других органов (менингит, сепсис, абсцесс мозга, эндокардит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, перигепатит, поражение кожи). Клинические проявления зависят от локализации, распространенности и степени выраженности воспалительного процесса в пораженных органах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гонококковой инфекции устанавливают на основании данных анамнеза и клинического обследования с обязательным подтверждением с помощью лабораторных методов.

Лабораторные исследования:
- микроскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала, прямой кишки (окраска по Граму) — выявление грамотрицательных диплококков с характерными для *N. gonorrhoeae* свойствами;
- бактериологическое исследование для выделения чистой культуры типичных грамотрицательных оксидазоположительных диплококков.

У девочек препубертатного возраста, у женщин в климактерическом периоде и при подозрении на гонококковый фарингит показано обязательное проведение бактериологического исследования.

При необходимости для уточнения степени выраженности, локализации и распространенности воспалительного процесса могут использоваться вспомогательные методы функциональной диагностики. Пациентов с гонореей следует обследовать на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с урогенитальным хламидиозом, кандидозом, трихомониазом, бактериальным вагинозом, неспецифическими воспалительными мочеполовыми инфекциями.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 534

Общие принципы лечения

До начала лечения следует рекомендовать проведение серологического обследования на сифилис, ВИЧ, гепатит В и С. Половые партнеры, с которыми больной, имеющий клинически выраженные признаки гонореи, имел половые контакты в течение последних 14 сут, подлежат обследованию и лечению. При отсутствии симптомов у больного гонореей обследованию и лечению подлежат все его половые партнеры за последние 60 сут. До проведения контрольного обследования при всех формах половых контактов рекомендуется использовать презерватив.

Средством выбора служат антибиотики, активные в отношении *N. gonorrhoeae.*

Неосложненные формы гонореи нижних отделов мочеполового тракта, аноректальная гонорея, гонококковый фарингит

Основные ЛС:

Цефтриаксон в/м 250 мг однократно.

Альтернативные ЛС:

Ципрофлоксацин внутрь 500 мг однократно ***или***

Офлоксацин внутрь 400 мг однократно ***или***

Спектиномицин в/м 2,0 г однократно ***или***

Цефодизим в/м 500 мг однократно.

Осложненные формы гонореи нижних отделов мочеполового тракта, гонорея органов малого таза и других мочеполовых органов, диссеминированные формы гонококковой инфекции

При осложненных и диссеминированных формах гонококковой инфекции лечение рекомендуется проводить в стационаре.

Основные ЛС:

Цефтриаксон в/в или в/м 1,0 г 1 р/сут, до истечения 24—48 ч после исчезновения клинических проявлений.

Альтернативные ЛС:

Спектиномицин в/м по 2,0 г 2 р/сут, до истечения 24—48 ч после исчезновения клинических проявлений ***или***

Цефотаксим в/в по 1,0 г 3 р/сут, до истечения 24—48 ч после исчезновения клинических проявлений ***или***

Ципрофлоксацин в/в по 500 мг 2 р/сут, до истечения 24—48 ч после исчезновения клинических проявлений.

После отмены в/в или в/м терапии и при наличии клинико-лабораторных показаний лечение продолжают по следующей схеме:

Офлоксацин внутрь по 400 мг 2 р/сут ***или***

Ципрофлоксацин внутрь по 500 мг 2 р/сут.

Длительность общего курса лечения составляет 14 дней. Пролонгирование лечения должно быть строго аргументировано.

При гонококковой инфекции у беременных лечение проводят на любом сроке; противопоказано использование тетрациклинов, фторхинолонов, аминогликозидов.

Гонококковая инфекция глаз

Цефтриаксон в/м 1,0 г однократно.

Гонококковая офтальмия новорожденных

Цефотаксим в/м 100 мг/кг однократно ***или***

Цефтриаксон в/в или в/м 25—50 мг/кг (не более 125 мг) однократно.

Необходимо обследование и лечение матери и ее полового партнера.

Профилактика гонококковой офтальмии новорожденных

Серебра нитрат, 1% водный р-р, по 2—3 капли в каждый глаз, однократно сразу после рождения.

Гонококковая инфекция у детей (при массе тела < 45 кг)

Основные ЛС:

Цефтриаксон в/м 125 мг однократно.

Альтернативные ЛС:

Спектиномицин в/м 40 мг/кг (не более 2,0 г) однократно.

При массе тела > 45 кг лечение проводят по схемам для взрослых (с учетом противопоказаний к назначению препаратов).

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 535

Осложнения неонатальной гонококковой инфекции

Основные ЛС:

Цефтриаксон в/в или в/м 25—50 мг/кг 1 р/сут, 7 сут (при менингите не менее 10—14 сут).

Альтернативные ЛС:

Цефотаксим в/в по 25 мг/кг 2 р/сут, 7 сут (при менингите не менее 10—14 сут).

Профилактика гонококковой инфекции у новорожденных, родившихся от матерей, больных гонореей

Цефтриаксон в/м 25—50 мг/кг (не более 125 мг) однократно.

При невозможности обследования на *Chlamydia trachomatis* с целью профилактики сопутствующей хламидийной инфекции дополнительно присоединяют ко всем указанным схемам:

Азитромицин внутрь 1,0 г однократно

или

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут, 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Клинико-лабораторная оценка эффективности терапии проводится через 2 и 14 дней после завершения лечения. Критериями излечения служат отсутствие субъективных и объективных признаков воспаления, отрицательные результаты лабораторных методов исследования.

При рецидиве гонореи необходимо проведение бактериологического исследования с определением чувствительности возбудителя.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании антибиотиков возможно развитие аллергических реакций, фотосенсибилизации (фторхинолоны), возникновение рецидива кандидозного вульвовагинита.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение антибактериальных препаратов, обладающих низкой активностью в отношении *N. gonorrhoeae* (пенициллины, сульфаниламиды, тетрациклины). Необоснованное назначение препаратов, воздействующих на иммунологическую реактивность макроорганизма (при отсутствии показаний).

Прогноз

При своевременном выявлении и адекватном лечении прогноз благоприятный.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
4. *Jephcott A.E. Microbiological diagnosis of gonorrhoeae. Genitourin Med. 1997; 73: 245—252.*
5. *Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease traetment guidelines 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998; 47 (RR01): 1—116.*
6. *Brocklehurst P. Interventions for treating gonorrhoeae in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software 2000.*
7. *Ison C.A., Martin IMC. London Gonococcal Working Group Susceptibility of gonococci isolated in London to therapeutic antibiotics: establishment of a London surveillance programme. Sex. Trans. Inf. 1999; 75: 107—111.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 536

Пролонгированные формы фторхинолонов — новые перспективы в лечении урогенитальных инфекций

Ранбакси — крупная международная фармацевтическая компания с центром производства в Индии (имеются также заводы в США, Франции, Ирландии, Китае), специализирующаяся на производстве высококачественных лекарств и субстанций уже хорошо известных и зарекомендовавших себя препаратов.

Ранбакси занимает II место в мире (включая крупнейшие мультинациональные фармацевтические корпорации) по выпуску фторхинолоновых антибиотиков и разделяет I—II место на рынке этих антибиотиков в России.

Последняя новинка Ранбакси на рынке России — это **фторхинолоновые антибиотики пролонгированного действия** (собственная патентованная разработка) — пролонгированный ципрофлоксацин **(Цифран ОД)** и пролонгированный офлоксацин **(Заноцин ОД)**, которые уже доступны для российского здравоохранения.

Права на выпуск пролонгированного ципрофлоксацина для фармацевтического рынка США были приобретены у Ранбакси известным концерном Байер.

Цифран ОД — это таблетки ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения, имеющие сложную матричную структуру и позволяющие поддерживать высокие концентрации препарата в течение 24 ч после приема. В Цифране ОД используются 3 типа субстанций ципрофлоксацина с разной фармакокинетикой, упакованные в 2 специальных слоя — наружный и внутренний.

Используется не только хорошо известный фармакологам ципрофлоксацина гидрохлорид моногидрат (H_2O), который входит в наружный слой препарата, но и ципрофлоксацина гидрохлорид секвигидрат (1,5 H_2O), который несколько замедляет высвобождение.

Внутреннее ядро таблетки (65% всей массы) содержит ципрофлоксацина бетаин (нет гидрохлоридного радикала HCl), отличающийся медленной фармакокинетикой.

Препарат имеет оригинальную систему высвобождения эрозивно-матричного типа. Таблетка разработана таким образом, что ее структура позволяет максимально долго удерживаться в желудке и в верхних отделах тонкого кишечника, где и происходит основное всасывание препарата.

Разработчикам ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения удалось увеличить период полувыведения препарата в 3,85 раза (с 3,5 до 13,5 ч), пиковая концентрация ципрофлоксацина увеличилась на 40% по сравнению с обычной лекарственной формой.

При проведении сравнительных контролируемых рандомизированных клинических испытаний ципрофлоксацина пролонгированного действия и обычного ципрофлоксацина было показано, что пролонгированный препарат показал несколько лучшую клиническую эффективность (на 3—4%) при лечении осложненных и неосложненных урогенитальных инфекций (1326 пациентов, 2002—2003 гг.).

При проведении этих испытаний фактор выполняемости пациентом назначений врача был нивелирован, т.е. пациенты с ошибками и пропусками приема препарата исключались из статистики.

В реальной клинической практике более высокий комплаенс пролонгированного ципрофлоксацина может еще боль-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 537

ше повысить клиническую эффективность (до 10%) по сравнению с традиционной лекарственной формой.

Ципрофлоксацин в таблетках — наиболее популярный пероральный антибиотик в России. Появление принципиально новой лекарственной формы препарата позволяет оптимизировать терапию и поднять ее эффективность. Препарат позволяет проводить надежную антибиотикопрофилактику перед оперативными вмешательствами приемом всего одной таблетки.

Цифран ОД 1000 мг является в настоящее время самым мощным в мире пероральным «грамотрицательным» антибиотиком, который с успехом применяется и в стационаре.

Цифран ОД выпускается в виде таблеток пролонгированного действия по 500 и 1000 мг, которые с успехом заменяют таблетки обычного ципрофлоксацина для двукратного приема по 250 и 500 мг соответственно. Таблетки Цифрана ОД 500 мг показаны для терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей (о. цистит) и неосложненной гонореи. При инфекциях более тяжелого течения или при осложненной гонорее и атипичных ее локализациях (ректальная, фарингеальная) следует применять Цифран ОД 1000 мг.

Цифран ОД прошел широкую апробацию и клинические испытания во многих авторитетных клиниках России, где показал себя высокоэффективным препаратом, очень удобным для применения в амбулаторной практике.

Цифран ОД особенно интересен ввиду рекомендаций ВОЗ по контролю за ИППП в развивающихся странах, где отдается приоритет разовому приему препарата для достижения клинического результата. Пролонгированный ципрофлоксацин рекомендуется для лечения гонококковой инфекции, инфекций мочевыводящих путей, паховой гранулемы, шанкроида, простатита.

Заноцин ОД — это таблетки офлоксацина пролонгированного действия, по строению похожие на пролонгированный ципрофлоксацин. Здесь также есть двухслойная матричная система пролонгированного высвобождения, но применяются 2 типа активной субстанции.

Задача разработчиков в этом случае была несколько проще. Период полувыведения офлоксацина 7,5 ч, и растянуть его до однократного приема в сутки легче, чем в случае с ципрофлоксацином. Авторам офлоксацина пролонгированного высвобождения удалось увеличить период полувыведения препарата в 2,27 раза (до 17 ч), пиковая концентрация офлоксацина увеличилась на 20% по сравнению с обычной лекарственной формой.

Особенность офлоксацина — это более выраженная активность против атипичных и проблемных микроорганизмов, таких, как хламидии, микоплазмы, микобактерии.

Поэтому Заноцин ОД чаще применяется для терапии инфекций мочеполового тракта; заболеваний, передаваемых половым путем; ВЗОМТ (воспалительных заболеваний органов малого таза) и имеет большой интерес для дерматовенерологов.

Благодаря высокой дозе офлоксацина (800 мг), содержащейся в одной таблетке, его концентрация в моче и мочеполовых органах достигает таких величин, что позволяет подавлять даже штаммы гонококков, резистентные к фторхинолонам (МПК 32 мкг/мл).

Из-за хорошей переносимости и отсутствия собственного метаболизма в печени офлоксацин рекомендуется ВОЗ в качестве наиболее предпочитаемого фторхинолона для комплексного лечения резистентных форм туберкулеза. Длительность курсов такой терапии может достигать 18 мес, поэтому требования к безопасности для применяемого антибиотика очень высоки. Заноцин ОД полностью соответствует этим требованиям.

Заноцин ОД отличает высокая экономичность, которая заметно превосходит большинство препаратов офлоксацина в России.

Заноцин ОД выпускается в виде таблеток пролонгированного действия по 400 и

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 538

800 мг, которые с успехом заменяют таблетки обычного офлоксацина для двукратного приема по 200 и 400 мг (встречаются реже).

Офлоксацин входит в стандарты Российской Федерации и рекомендации ВОЗ для лечения гонореи, хламидиоза, урогенитальных заболеваний, ассоциированных с генитальными микоплазмами, простатита, ВЗОМТ. У молекулы хорошо документирована клиническая эффективность по широкому ряду показаний и безопасность.

Заноцин ОД успешно испытывался в ведущих клиниках России для лечения урогенитальных инфекций.

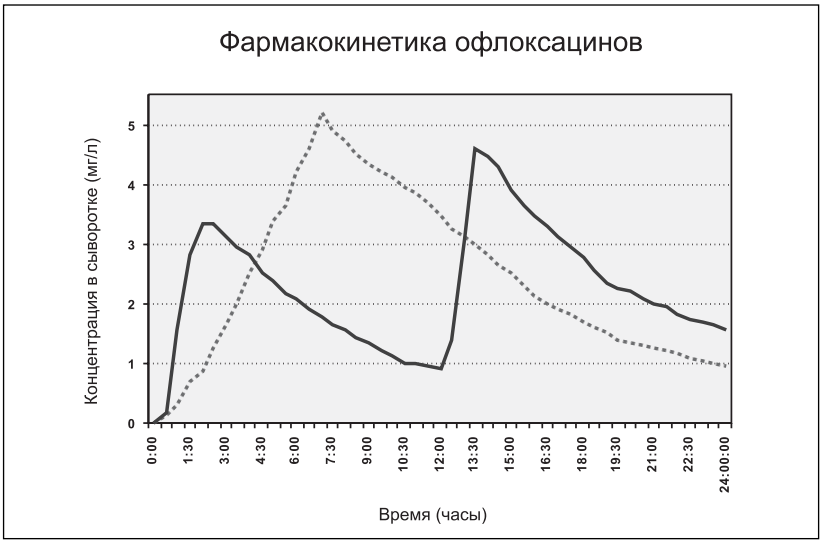
Таблетки Заноцина ОД 400 мг чаще применяются для терапии инфекций мочевыводящих путей, гонореи и бактериального простатита. При лечении простатита смешанной этиологии и инфекций, вызванных проблемными патогенами (хламидии, генитальные микоплазмы, микобактерии туберкулеза, пневмококки), следует применять таблетки Заноцин ОД 800 мг.

Заноцин ОД является препаратом первого выбора для терапии ВЗОМТ в амбулаторных условиях, а также для лечения или профилактики урогенитальных инфекций у половых партнеров. Здесь часто прием пролонгированного офлоксацина комбинируется с назначением таблеток тинидазола или метронидазола.

Однократный прием Заноцина ОД очень удобен для пациентов, дополнительное удобство составляет упаковка, рассчитанная на полный курс терапии — 10 дней.

Пунктирной линией выделена ОД-форма ципрофлоксацина.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 539



Пунктирной линией выделена ОД-форма офлоксацина.

Пунктирной линией обозначен максимальный МПК гонококка, резистентного к ФХ в России = 32 мг/л.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 540

Использование Пимафуцина для профилактики и лечения кандидоза кишечника у больных, получающих активную терапию антибиотиками, глюкокортикостероидами, цитостатиками и иммунодепрессантами

Активное применение современных препаратов и ослабление иммунитета способствуют активизации оппортунистических инфекций. Микозам среди них принадлежит одно из ведущих мест. Один из ярких примеров этого — кандидоз.

Кандидоз кишечника — патологический процесс, основа которого — избыточный рост *Candida* первично в ЖКТ. Как правило, вначале речь идет о неинвазивном кандидозе без превращения гриба в нитчатую форму. Это так называемый кандидозный дисбиоз.

Необходимо различать физиологическое носительство и инфекционный процесс, обязательно учитывая клиническую картину.

Состояние больных при неинвазивном кандидозе кишечника, как правило, удовлетворительно, интоксикация умеренна. Имеется синдром кишечной диспепсии: флатуленция, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, изменения в консистенции и частоте стула. Возможны субфебрильная Т, обострение аллергических заболеваний. В диагностике помогает наличие факторов риска: ранний детский и старческий возраст, тяжелые истощающие заболевания и нарушения питания, иммунодефициты и т.д. Косвенным свидетельством кандидоза кишечника могут быть внекишечные проявления. Критерий лабораторной диагностики — наличие *Candida* spp. свыше 1000 КОЕ/г.

Основа лечения кандидозного дисбиоза кишечника — невсасывающиеся полиеновые препараты. Препараты системного действия, хорошо адсорбирующиеся из верхних отделов ЖКТ, не достигают в необходимых концентрациях уровня подвздошной и толстой кишки, где сосредоточена основная популяция грибов, и имеют более высокий риск побочных эффектов.

Среди полиеновых противогрибковых препаратов выделяется **Пимафуцин** (натамицин).

Это фунгицидный антибиотик широкого спектра. К нему чувствительно большинство патогенных дрожжевых грибов и больше всего — *Candida*. Резистентность при многократном применении не встречалась. После приема таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, действует только в просвете кишечника. Согласно официальным инструкциям, он более безопасен, чем аналоги, и разрешен при беременности, лактации и у новорожденных.

Эффективность Пимафуцина показана исследованиями в комплексной терапии больных острой бронхопневмонией и рецидивирующей язвенной болезнью. При пневмонии он способствует улучшению клинического состояния, иммунологических показателей, сокращает сроки пребывания в стационаре. У больных язвенной болезнью его своевременное применение увеличивает стойкость ремиссии.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 541

Необходимо помнить, что кандидоз кожи и слизистых оболочек зачастую может быть следствием наличия очага кандидозной инфекции в кишечнике. Поэтому без подавления грибов в его просвете местная терапия может давать лишь кратковременный результат. Необходимо применение ЛС, способных подавить кишечный очаг инфекции, например Пимафуцина таблеток.

Литература

1. *Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Сакс Е.И., Кравчук Ю.А. Клиническая эффективность Пимафуцина в составе комплексной эрадикационной терапии язвенной болезни. Фарматека, 2003; 7: 17—20.*
2. *Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Сакс Е.И., Кушнерчук Ю.В. Клиническое обоснование дополнительного применения Пимафуцина у больных острой пневмонией, получающих антибактериальную пневмонию. Фарматека, 2003; 9: 40—43.*
3. *Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника. Терапевтический архив, 2003; 11: 77—79.*
4. *Шульпекова Ю.О. Кандидоз кишечника. Русский медицинский журнал, 2002; 1: 23—27.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 542

Урогенитальный хламидиоз

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС
Азитромицин
Зитролид 660
Сумамед 750
Хемомицин 774
Амоксициллин
Амоксициллин/клавуланат
Медоклав 701
Джозамицин
Вильпрафен 640
Доксициклин
Медомицин 701
Кларитромицин
Клабакс 679
Клеримед 683
Фромилид 772
Левофлоксацин
Таваник 753
Офлоксацин
Заноцин 659
Заноцин ОД 659
Таривид 755
Рокситромицин
Роксид 741
Рулид 742
Эритромицин

Противогрибковые ЛС
Флуконазол 770
Медофлюкон 703

Эпидемиология

В результате многоцентровых эпидемиологических исследований установлено, что хламидийная инфекция является самым распространенным бактериальным заболеванием в странах Северной Америки и Европы. Статистическая регистрация заболеваемости урогенитальным хламидиозом в России, осуществляемая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных. Учитывая бессимптомное течение заболевания, наблюдающееся у значительного числа лиц обоего пола, в некоторых странах приняты рекомендации по ежегодному скринингу на хламидиоз сексуально-активных подростков и женщин в возрасте 20—24 лет с целью предотвращения возможных последствий хламидийной инфекции.

Классификация

По МКБ-10:

- хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта:
  — цервицит;
  — цистит;
  — уретрит;
  — вульвовагинит;
- хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов:
  — эпидимит;
  — воспалительные заболевания органов малого таза у женщин;
  — орхит;
- хламидийная инфекция аноректальной области;
- хламидийный фарингит;
- хламидийная инфекция другой локализации.

Этиология

Возбудителем урогенитальной хламидийной инфекции служит *Chlamydia trachomatis* (серотипы D, E, F, G, H, J, K). Возбудитель представляет собой грамотрицательную облигатную внутриклеточную бактерию, характеризующуюся наличием в своем жизненном цикле двух различных морфологических форм: **элементарных** (метаболически неактив-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 543

ные инфекционные формы, адаптированные к внеклеточному существованию, ответственные за передачу инфекции от одного хозяина к другому) и **ретикулярных** (метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие репродукцию *C. trachomatis*) **телец**.

Уникальным свойством хламидий, в т.ч. *C. trachomatis*, служит состояние персистенции, характеризующееся появлением и длительным сохранением в макроорганизме жизнеспособных атипичных форм возбудителя, способных к реверсии в обычные формы с последующим развитием рецидива заболевания.

Одним из основных факторов, способствующих персистенции, служит применение антибактериальных препаратов, малоактивных или неактивных в отношении *C. trachomatis*.

Патогенез

Инфицирование происходит при половых контактах с больным урогенитальным хламидиозом. Возможна внутриутробная передача и инфицирование новорожденных при прохождении через родовые пути больной матери.

Инкубационный период варьирует от 5 до 30 сут (в среднем 10—14 сут).

C. trachomatis обладает тропностью к цилиндрическому эпителию, в связи с чем первичными очагами инфекции, как правило, служат уретра и цервикальный канал. В патогенезе урогенитального хламидиоза имеет значение непосредственное повреждающее воздействие возбудителя на эпителиальную клетку.

В результате размножения *C. trachomatis* в инфицированных эпителиальных клетках развивается воспалительный процесс, выраженность которого зависит от состояния местного и общего специфического и неспецифического иммунитета организма. Первичный очаг поражения характеризуется частичной десквамацией эпителия, лимфоидной инфильтрацией, образованием воспалительного экссудата.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы урогенитального хламидиоза у женщин (отмечаются в 1/3 случаев заболевания):

- слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и/или влагалища;
- боли в нижней части живота;
- дизурия;
- посткоитальные и межменструальные кровянистые выделения;
- хронические тазовые боли;
- диспареуния;
- бесплодие.

Симптомы урогенитального хламидиоза у мужчин (отмечаются в 2/3 случаев заболевания):

- слизистые или слизисто-гнойные выделения из уретры;
- дизурия;
- боли в нижней части живота с иррадиацией в область промежности;
- нарушение эрекции.

Кроме того, в зависимости от локализации патологического процесса у лиц обоего пола могут отмечаться выделения и дискомфорт в аноректальной области, гиперемия слизистой оболочки конъюнктивы, слезотечение, артралгия, гиперемия слизистой оболочки стенки ротоглотки.

При **хламидийном коньюктивите** может возникать гиперемия слизистой оболочки конъюнктивы, слезотечение, светобоязнь.

При **хламидийном фарингите** может определяться гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, боль при глотании.

У новорожденных может наблюдаться хламидийная офтальмия, пневмония, а также бессимптомная хламидийная инфекция ротовой полости, глотки, мочеполовых путей и прямой кишки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается на основании особенностей клинической картины и результатов лабораторных методов.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 544

Лабораторные исследования:
- бактериологическое исследование;
- прямая иммунофлюоресценция с моноклональными антителами;
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- РНК-, ДНК-гибридизация;
- методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК): полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция (ЛЦР).

У детей препубертатного возраста диагноз хламидийной инфекции иногда служит доказательством сексуального насилия, в связи с чем должен подтверждаться с помощью бактериологического метода исследования и реакции иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, специфичными для *C. trachomatis*.

Материал для лабораторного исследования:
- образцы из уретры и шейки матки (для всех методов);
- первая порция мочи и выделения, полученные из уретры или из входа во влагалище (для МАНК);
- образцы со слизистой оболочки вывернутого века (при офтальмии; для бактериологического исследования);
- образцы со слизистой оболочки носоглотки, трахеи, биоптат ткани легких (при пневмонии; для бактериологического исследования).

Мазок с конъюнктивы глаз необходимо также исследовать на *N. gonorrhoeae*.

Больных с урогенитальным хламидиозом следует обследовать на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят со специфическими урогенитальными инфекциями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*) и условно-патогенными микроорганизмами на основании клинико-лабораторных критериев. Хламидийный реактивный артрит следует дифференцировать с поражениями суставов другой этиологии на основании анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных.

Общие принципы лечения

Эффективное лечение урогенитального хламидиоза способствует профилактике тяжелых осложнений и инфицирования половых партнеров и новорожденных.

ЛС выбора служат антибиотики, активные в отношении *C. trachomatis*.

У взрослых, подростков и детей старше 8 лет с массой тела > 45 кг

Основные ЛС:

Азитромицин внутрь 1,0 г однократно
или
Доксициклин внутрь по 0,1 г 2 р/сут, 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Кларитромицин внутрь по 250 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Левофлоксацин внутрь по 500 мг 1 р/сут, 7 сут ***или***
Офлоксацин внутрь по 200 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Рокситромицин внутрь по 150 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Эритромицин (в виде основания) внутрь по 500 мг 4 р/сут, 7 сут.

У беременных

Азитромицин внутрь 1,0 г однократно
или
Амоксициллин внутрь по 500 мг 3 р/сут, 7 сут ***или***
Джозамицин внутрь по 750 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Эритромицин внутрь по 500 мг 4 р/сут, 7 сут ***или***
Эритромицин (в виде основания) внутрь по 250 мг 4 р/сут, 14 сут.

У детей с массой тела < 45 кг

Эритромицин внутрь 50 мг/кг/сут в 4 приема, 10—14 сут.

Оценка эффективности лечения

Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения урогенитального хламидиоза проводится спустя 3—4 нед после окончания терапии.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 545

Учитывая высокий риск реинфицирования целесообразно повторное обследование лиц из групп риска (подростки, молодые женщины) спустя несколько месяцев после окончания лечения.

Лица, имевшие половые контакты с больными хламидийной инфекцией в течение предшествующих 60 сут, подлежат обследованию и лечению. Больным и их половым партнерам следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов до завершения лечения и получения результатов контрольного обследования.

Следует учитывать, что эффективность лечения эритромицином составляет 80%, в связи с чем может быть назначен повторный курс лечения.

Контрольное обследование детей с целью оценки эффективности лечения осуществляется при помощи бактериологического исследования.

Профилактика хламидийной офтальмии с помощью р-ра нитрата серебра или антибактериальных мазей неэффективна, однако предупреждает развитие гонококковой офтальмии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование антибиотиков может приводить к возникновению фотосенсибилизации (фторхинолоны) развитию аллергических реакций, обострению рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение фторхинолонов (за исключением офлоксацина), при урогенитальном хламидиозе неэффективно.

Прогноз

При своевременном выявлении и адекватном лечении прогноз благоприятный.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR. 1998; 47 (RR-1).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
4. *Domeika M., Hallen A., eds. Chlamydia trachomatis infections in Eastern Europe. Kaunas, Lithuania: KATA studio. 2000; 112 c.*
5. *Stary A. Correct samples for diagnostic tests in sexually transmitted diseases: which sample for which test. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1999; 24: 455—459.*
6. *Thrope E.M., Stamm W.E., Hook E.W. et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practies. Genitourin. Med. 1996; 72: 93—97.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 546

Левофлоксацин в терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, ассоциированных с C. trachomatis и условно-патогенными микроорганизмами[1]

В последнее десятилетие в России наблюдается неблагополучная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости урогенитальными инфекционными заболеваниями, передаваемыми половым путем (ИППП).

Одной из наиболее распространенных бактериальных ИППП является урогенитальный хламидиоз. Отсутствие специфических клинических проявлений, недостаточно разработанная клиническая и лабораторная база и, как следствие, ошибки в диагностике позволяют поставить урогенитальный хламидиоз на первое место по эпидемиологической значимости среди ИППП. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется от 92 до 95 млн новых случаев инфицирования хламидиозом. Согласно официальным данным в России, уровень заболеваемости хламидийной инфекцией за последние 10 лет увеличился почти в 3 раза и составил более 100 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

По данным различных исследователей, хламидийные цервициты наблюдаются у 12—60% женщин с воспалительными процессами слизистой оболочки шейки матки [4].

Отличительной особенностью *C. trachomatis* является способность возбудителя к длительной персистенции в макроорганизме, характеризующейся появлением и сохранением жизнеспособных атипичных форм инфекционного агента, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания [1, 3].

Благодаря способности *C. trachomatis* распространяться каналикулярным путем, хламидийная инфекция у женщин может приводить к воспалительным заболеваниям органов малого таза, с последующим развитием осложнений, в частности — спаечному процессу в фаллопиевых трубах, хроническому тазовому болевому синдрому, эктопической беременности и бесплодию, при этом возбудителя инфекционного процесса не всегда возможно обнаружить в нижних отделах урогенитальной системы.

Снижение уровня заболеваемости ИППП и предотвращение их неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья может быть достигнуто благодаря проведению рациональной антимикробной терапии.

Особое место в рекомендациях ВОЗ, CDC, Европейских рекомендациях по ведению больных с ИППП занимают фторхинолоны. Привлекательна возможность их использования при ассоциированных урогенитальных инфекциях.

Наличие у фторхинолонов пероральных лекарственных форм дает возможность их широкого использования в амбулаторной практике, в отличие от препаратов других групп, в частности цефалоспоринов III—IV поколения, аминогликозидов.

Их важные свойства — бактерицидное действие, широкий спектр, высокая эффективность, хорошая переносимость при длительном применении. Важным фактором в лечении ряда ИППП является дей-

[1] Автор: В.И. Кисина. Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 547

ствие фторхинолонов на микроорганизмы, устойчивые к препаратам других классов, высокая активность в отношении микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, длительный постантибиотический эффект.

Левофлоксацин (ЛФ) — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов — представляет собой L-изомер офлоксацина. Он в 2 раза превышает его активность *in vitro*. Исключение правовращающегося изомера из состава офлоксацина привело к улучшению его фармакокинетических показателей и снижению ряда нежелательных эффектов при применении препарата, благодаря чему стало возможным снижение дозировки и кратности введения препарата, необходимой для достижения клинического и микробиологического эффекта [7, 8].

Левофлоксацин, аналогично офлоксацину, характеризуется широким антибактериальным спектром действия, охватывающим основной спектр аэробных возбудителей бактериальных заболеваний: грамположительные и грамотрицательные условно-патогенные бактерии *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*. Важным свойством препарата является его высокая активность в отношении внутриклеточных патогенов. Левофлоксацин характеризуется оптимальной фармакокинетикой с высокой степенью биодоступности, устойчивостью к трансформации в организме, достаточно медленным выведением из организма, в основном путем почечной секреции, обеспечивает высокие концентрации в моче неизмененного препарата. В тканях мочеполовой системы концентрация левофлоксацина при терапевтических дозах соответствует или превышает концентрацию в сыворотке крови [8, 9].

Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, показали высокую эффективность левофлоксацина в терапии урогенитальных инфекционных заболеваний.

В исследовании H. Micamo и соавт. (2000) изучена эффективность левофлоксацина при хламидийном цервиците с применением различных по длительности курсов лечения. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности проведенной терапии (после 7-дневного курса применения левофлоксацина клиническое излечение и эрадикация возбудителя достигнуты в 87,9% наблюдений, 14-дневного — 88,6% наблюдений) [13]. T. Egashira и соавт. (2003) изучили клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина при хламидийном уретрите и уретрите, обусловленном условно-патогенными микроорганизмами *(E. coli, S. aureus. S. haemolyticus)*, при этом клиническое излечение отмечено в 82,2 и 90,9% соответственно [14].

Несмотря на проблему резистентности многих инфекционных возбудителей к антибактериальным препаратам, результаты исследований по левофлоксацину являются позитивными. При определении антибиотикочувствительности клинических штаммов *M. hominis* и *U. urealyticum* к различным антибактериальным препаратам чувствительность микроорганизмов к тетрациклину, эритромицину и офлоксацину была отмечена в 50% наблюдений, к левофлоксацину — в 70—80% [16].

Одной из наиболее важных характеристик препаратов, применяющихся в амбулаторной практике, является соблюдение принципа комплаентности. Комплаенс представляет собой комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения. Согласно проведенным исследованиям, при режиме дозирования препарата 1 р/сут рекомендации врача выполняли 74—99% больных, 2 р/сут — 57—70%, 3 р/сут — 50—52%, 4 раза — 40—42%. В этой связи очевидным преимуществом левофлоксацина является низкая возможность его приема 1 р/сут в дозе 500 мг. Препарат выводится медленно, длительно циркулирует в организме, сохраняясь в достаточной концентрации в крови более 24 ч, что позволяет применять его 1 р/сут. После по-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 548

вторного приема 500 мг препарата 1 р/сут стационарные концентрации левофлоксацина в крови сохраняются в течение 3 дней. Проведено сравнительное исследование эффективности левофлоксацина при однократном назначении и назначении дважды в день при хламидийном цервиците. Полученные результаты терапевтической и микробиологической эффективности в 88,0 и 85,7% соответственно свидетельствуют о возможности однократного применения препарата [17].

Левофлоксацин, согласно большинству исследований, рассматривается как фторхинолон, характеризующийся хорошей переносимостью и малой токсичностью. Так же, как и другие фторхинолоны, левофлоксацин может вызывать нарушение развития хрящевой ткани, что ограничивает его применение в педиатрической практике.

Таким образом, благодаря широкому спектру и высокой степени антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам, хорошей переносимости, низкой токсичности и соблюдению принципа комплаентности, левофлоксацин выделяется среди фторхинолонов, что позволило в 2003 г. включить его в список препаратов, рекомендованных к применению в терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, подготовленный Centers for Disease Control (CDC).

Литература

1. *Дмитриев Г.А. Наиболее распространенные урогенитальные инфекции: диагностика и терапия. Consilium Medicum. 2004; 5 (7).*
2. *Аковбян В.А. Урогенитальная хламидийная инфекция: 25 лет спустя. Гинекология. 2004; 6 (2).*
3. *Sellors J., Howard M., Pickard L., Jang D., Mahony J., Chernesky M. Chlamydial cervicitis: testing the practice guidelines for presumptive diagnosis. CMAJ 1998; 158 (13/1): 65—67.*
4. *Кисина В.И., Колиева Г.Л., Рахматулина М.Р. Клиническое значение и оптимальная терапия нфекционных заболеваний мочеполовой системы у женщин. Гинекология, 2002; 4 (2): 68—72.*
5. *Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. НГМА, 1998; 41—42.*
6. *Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. М.: Ассоциация САНАМ, 1995; 66 с.*
7. *Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н., Хабиб О.Н. Левофлоксацин: перспективы в лечении сепсиса и инфекционного эндокардита. Consilium Medicum. 2002; 4 (4).*
8. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998; 351 с.*
9. *Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. Левофлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей. Русский Медицинский Журнал. 2001; 9 (16—17).*
10. *Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. Инфекции и антимикробная терапия. 2002; 4 (5): 100—107.*
11. *Tavanic (levofloxacin) IV/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst Marion Roussel, 1999.*
12. *Molotoris E., Wexler H.M., Finegold S.M. 36th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother, New Orleans, 1996; Abstracts: N E88.*
13. *Mikamo H., Ninomiya M., Tamaya T. Sensitivity of polymerase chain reaction to determine Chlamydia trachomatis eradication rate with levofloxacin therapy in patients with chlamydial cervicitis. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2003; 64 (6): 375—377.*
14. *Egashira T., Tanaka M., Tsunoe H. The usefulness of levofloxacin in patients with non-gonococcal urethritis. Study of the administration of a daily dose of 400 mg in*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 549

two divided doses. Nishinihon J. Urol. 2003; 65 (11): 638—643.

15. *Ridgway G.L. Quinolones in sexually transmitted diseases Global experience. Drugs. 1995; 49 (2): 115—122.*
16. *Cao W., Liu L., Tong M.H. Infectious distribution and resistant of Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma, and Chlamydia trachomatis in the chronic prostatitis. Bull. Hunan. Med. Univ. 2003; 28 (2): 177—179.*
17. *Mikamo H., Tamaya T. Effects of levofloxacin given once-daily versus twice-daily on uterine cervicitis. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47 (1): 48 c.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 550

Лечение Сумамедом урогенитального хламидиоза[1]

При том разнообразии антибактериальных препаратов, которые рекомендованы для лечения неосложненной хламидийной инфекции, а в списке таких ЛС фигурируют антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, азитромицин или офлоксацин, врач всегда стоит перед выбором, какой препарат назначить.

Если представить идеальные показатели, которыми следует руководствоваться при выборе антибиотика при лечении хламидийной инфекции, то их можно сформулировать следующим образом (J. Clarke, 2001):

- не менее чем 95% микробиологическая эффективность;
- эффективность как при наличии симптомов, так и при бессимптомном течении;
- безопасность, включая возможность применения у беременных;
- простота в употреблении (желательно однократно);
- минимум влияния на стиль жизни пациента;
- минимальное число побочных реакций;
- экономическая эффективность (низкая цена);
- вероятность случайного пропуска приема лекарства;
- способность препарата одновременно излечивать другие ИППП, например гонорею.

Если первый показатель, а именно 95%, микробиологическая эффективность должна быть по определению свойственна любому из рекомендованных для лечения хламидийной инфекции (впрочем, как и любой другой ИППП), поскольку это является требованием ВОЗ, то все остальные характеристики идеального средства терапии у каждого препарата могут быть выражены в разной степени.

С начала 1990-х гг. в еще существовавшем тогда СССР впервые появился ранее неизвестный медицине антибиотик, являющийся аналогом макролида эритромицина, но с совершенно уникальными фармакокинетическими свойствами. Этот антибиотик получил название азитромицин и выпускался тогда еще югославской, а ныне хорватской фирмой Pliva под названием **Сумамед**. Практически одновременно с относительно небольшой по тогдашним меркам хорватской фирмой работы над созданием этого антибиотика вела одна из крупнейших в мире фармацевтических компаний — Pfizer, США. Хорватские специалисты запатентовали субстанцию на несколько недель раньше. Препарат оказался настолько уникальным и востребованным, что Pfizer купил у Pliva право продажи этого антибиотика в США и Западной Европе, в то время как Pliva по этому соглашению сохраняла за собой Восточную Европу и Азию. Многие годы после этого азитромицин, продававшийся под названием Zitromax во всех западных странах, готовился из той же самой, выпущенной в Хорватии субстанции, из которой готовили Сумамед. Кстати, этот антибиотик сделал компанию Pliva крупнейшей в Восточной Европе. Поскольку хорватская компания по известному соглашению оставила за собой восточноевропейские и азиатские страны, в СССР этот новый антибиотик Сумамед попал очень скоро после его появления на мировом рынке. И сразу же стало понятно, что с его появлением возникли совершенно новые возможности в терапии тех инфекционных заболеваний, при которых используются макролиды. Прежде всего тогда это коснулось хламидийной инфекции, поскольку, если вернуться к приведенному в

[1] Автор: М.А. Гомберг, д.м.н., профессор.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 551

начале заметки списку идеальных показателей для терапии хламидиоза, то окажется, что Сумамед вобрал в себя большинство, если не все из них. Очевидно то преимущество Сумамеда, что он может излечивать хламидийную инфекцию при одномоментном применении, что очень удобно для больного и исключает вероятность пропуска очередного приема. Никакие другие антибиотики, кроме азитромицина, на это не способны.

Что же представляет из себя азитромицин (Сумамед)?

Этот антибиотик представляет собой производное макролида эритромицина, но из-за своих особенностей структуры (дополнительный атом азота) был выделен в отдельную группу азалидов.

До сих пор азитромицин остается единственным известным на сегодня представителем этой новой группы антибиотиков. Самые серьезные научные разработки, проведенные в Российской Федерации, по применению азитромицина были проведены именно с Сумамедом. И на основании этих исследований были составлены все рекомендации по применению азитромицина. Антихламидийная активность азитромицина оказалась во много раз большей, чем у макролидов (Ridgway G.L., 1997). Для азитромицина характерен очень продолжительный период полувыведения из тканей (60 ч после применения его в дозе 500 мг). Это дает возможность поддерживать концентрацию, в 3—10 раз превышающую терапевтическую, в течение 5 дней. В клинической практике он используется в дозе 1,0 г (Clarke J., 2001). Кроме того, азитромицин демонстрирует высокий уровень абсорбции и устойчивость в кислой среде, а также способность транспортироваться лейкоцитами к месту воспаления. Побочные эффекты после применения азитромицина встречаются лишь в 10% случаев (Clarke J., 2001). В настоящее время азитромицин является препаратом выбора для лечения урогенитального хламидиоза (CDC Guidelines 2001; WHO Guidelines, 2003).

Благодаря тому, что высокая терапевтическая концентрация азитромицина в тканях достигается после однократного приема стандартной дозы антибиотика и сохраняется в местах воспаления не менее 5 сут, впервые возникла возможность эффективного лечения хламидийной инфекции однократным приемом антибиотика внутрь (Ridgway G.L., 1997; Clarke, 2001). Было продемонстрировано, что однократный прием 1,0 г азитромицина не уступает по эффективности 7-дневному курсу доксициклина (200 мг/сут) (Hillis S.D., 1998). При лечении осложненных форм хламидиоза используется 3,0 г курс Сумамеда (Машкиллейсон А.Л. и др., 1995). В связи с тем что терапевтическая концентрация этого антибиотика сохранятся в течение недели после приме 1,0 г, была предложена новая схема назначения курсовой дозы Сумамеда в 3,0 г по 1,0 г 1 р/нед при лечении осложненных форм хламидийной инфекции.

Эта новая схема была утверждена решением Фармакологического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации решением от 29.05.2003. Эта схема вошла в новую инструкцию по применению Сумамеда, утвержденную 27.07.2003.

Литература

1. *Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза. ЗППП. 1995; 5: 28—33.*
2. *Adar C.D., Gunter M., Stoval T.G., McElroy G. et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. Obstet. Gynecol. 1998, Feb; 91 (2): 165—168.*
3. *Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of Sexually Transmitted Diseases. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51 (RR-6): 32—36.*
4. *Clarke J. Therapeutic management. International handbook of Chlamydia.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 552

Ed. T.R. Moss. Polestar Wheatons Ltd. 2001; 49—63.

5. *Hillis S.D., Coles F.B., Lithcfield B. et al. Doxycyclin and azithromycin for the prevention of chlamydial persistence or recurrence one month after treatment in women. Sex. Trans. Dis. 1998; 25: 5—11.*
6. *Ridgway G.L. Antibiotic Management of Chlamydial Genital Infections. Proc. Workshop Human Chlamydial Infections. Izmir, Turkey, 1997; 38—44.*
7. *WHO Guidelines for the management of Sexually Transmitted Infections. WHO 2003; 36 c.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 553

Зитролид® — новый антибактериальный препарат в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза

Известно, что урогенитальный хламидиоз — наиболее распространенная в европейских странах бактериальная инфекция, передающаяся половым путем. Довольно часто, особенно у женщин, она является нераспознанной, приводя к заражению половых партнеров и к отдаленным осложнениям, включающим не только хронические воспалительные процессы, но и бесплодие, и нарушение фертильности.

C. trachomatis преимущественно поражает клетки цилиндрического эпителия. Даже при смешанной инфекции не всегда имеются заметные клинические симптомы. Выраженность хламидийной инфекции определяется вирулентностью возбудителя, длительностью заболевания, состоянием иммунной системы. Первичным и наиболее частым проявлением инфицирования у женщин являются цервициты. Выделения из цервикального канала мацерируют многослойный плоский эпителий, вызывая его десквамацию. Первичные кольпиты хламидийной этиологии встречаются реже, что обусловлено неспособностью хламидий развиваться в многослойном плоском эпителии. Среди поражений нижнего отдела урогенитального тракта встречаются хламидийные уретриты. Они редко имеют специфические проявления и не сопровождаются, как правило, дизурическими явлениями. Согласно современным европейским стандартам, азитромицин входит наряду с доксициклином как один из двух препаратов первичного выбора в рекомендуемую схему лечения взрослых, подростков и детей весом более 45 кг при урогенитальной инфекции, вызываемой *Chlamidia trachomatis*.

В настоящее время для клинического применения после государственной экспертизы разрешен новый отечественный препарат **Зитролид®** ОАО «Отечественные лекарства» (Щелковский витаминный завод), выпускаемый в желатиновых капсулах, содержащих 0,25 г азитромицина. Азитромицин обладает бактерицидным действием, а в дозе 1,0 г его концентрация в тканях в 10—100 раз выше, чем в сыворотке, и существенно превышает терапевтический уровень МПК (0,125 мкг/мл) для *Chlamidia trachomatis*.

Тест на биоэквивалентность Зитролида® оригинальному препарату Сумамед проведен в лаборатории фармакокинетики НТЦ «Лекбиотех». Полученные значения относительной биодоступности двух тестируемых препаратов позволяют сделать вывод о биоэквивалентности капсул Зитролида® оригинальному препарату.

Специалистами Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ (В.В. Гладько, С.А. Масюкова, О.Н. Померанцев) проведено клиническое изучение препарата Зитролид® в терапии урогенитального хламидиоза

Цель исследования — установить эффективность и безопасность Зитролида® при различных режимах дозирования. В исследование были включены 30 пациентов (12 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 30 лет с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом. По длительности заболевания пациенты распределились следующим образом: до 1 мес — 8, до 6 мес — 18 и более 1 года — 6 пациентов.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 554

Распределение пациентов по топическому диагнозу было следующим. Женщины: у 3 обнаружен цервицит, у 6 — эндоцервицит, у 3 — сальпингоофорит; мужчины: у 9 — передний уретрит и у 9 — хронический простатит.

Больные были разделены на 3 подгруппы по 10 пациентов в каждой, сопоставимые по возрастному составу и топическому диагнозу. Зитролид® назначался в следующем порядке: в 1-й группе — по 1,0 г на 1-й, 7-й и 14-й день (курсовая доза — 3,0 г); во 2-й группе — по 1,0 г в 1-й день, а затем по 0,5 г в последующие 4 дня (курсовая доза — 3,0 г); в 3-й группе — по 1,5 г в 1-й день, а затем по 0,5 г в последующие 7 дней (курсовая доза — 5,0 г).

При использовании культурального метода «золотого стандарта» у наблюдаемых пациентов этиологическое излечение было подтверждено у 29 (96,6%). Оно отсутствовало только в одном случае осложненного хламидиоза (эндоцервицит, сальпингоофорит).

Клиническое излечение наступило у 27 (90%) пациентов. Его отсутствие (по данным ретроспективного анализа) у 3 пациентов было связано с хроническим простатитом.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Зитролид® высокоэффективен в лечении урогенитального хламидиоза при всех режимах дозирования. При этом следует отметить: увеличение курсовой дозы препарата до 5,0 г может привести к ухудшению его переносимости пациентами в процессе лечения, а эффективность сопоставима с эффективностью курсовой дозы 3,0 г;
- Зитролид® может быть рекомендован как препарат выбора для лечения урогенитального хламидиоза.

Специалистами кафедры акушерства и гинекологии и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова под руководством профессора Б.Н. Новикова и В.В. Тец было проведено сравнительное исследование эффективности и переносимости Зитролида® (азитромицин) и доксициклина (Юнидокс Солютаб) в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

Пациенты были распределены на 2 группы по 30 человек в каждой.

Пациентам одной группы назначался Зитролид® (азитромицин) по следующей схеме: 1,0 г в 1-й день лечения однократно, затем по 0,5 г однократно в течение 4 дней. Курсовая доза — 3,0 г.

Пациентам второй группы был назначен доксициклин (Юнидокс Солютаб) по схеме: 100 мг 2 р/день в течение 10 дней. Курсовая доза — 2 г.

Лечение Зитролидом®, как правило, хорошо переносилось больными. Большинство побочных эффектов было связано с реакцией ЖКТ и проявлялось тошнотой, изжогой, отрыжкой и чувством дискомфорта в области желудка. Эти эффекты имели легкий характер и не потребовали специального лечения, прекращения или приостановки антибактериальной терапии.

Анализируемые побочные эффекты в 2,8 раза чаще встречались при использовании доксициклина.

Оценки переносимости, данные больными и врачами Зитролиду®, значимо выше, чем оценки, данные доксициклину.

У больных, получавших Зитролид®, достоверно быстрее, чем у пациентов, получавших доксициклин, уменьшались субъективные ощущения заболевания.

С клинических позиций важным признаком ликвидации воспалительного процесса является уменьшение количества выделений, в первую очередь из цервикального канала и из влагалища. И по этому признаку Зитролид® был достоверно более эффективен.

Частота влагалищных выделений на II этапе наблюдения (сразу после окончания терапии) в группе больных, принимавших Зитролид®, уменьшилась в 2,4 раза, в группе больных, принимавших доксициклин, — в 1,5 раза. Разница между группами составила 1,58 раза в пользу

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 555

Зитролида® и является статистически значимой ($p < 0,05$).

На III этапе наблюдения (через месяц после лечения) частота влагалищных выделений в группе Зитролида® уменьшилась в 1,6 раза, а в группе доксициклина — в 1,1 раза. Разница между группами составила 1,59 раза в пользу Зитролида® и является статистически значимой ($p < 0,01$).

Антибактериальная терапия, в первую очередь Зитролидом®, курсовой дозой 3 г и в меньшей степени доксициклином в курсовой дозе 2 г приводит к уменьшению частоты жалоб в 5—10 раз при контрольном обследовании через 10—12 дней после реализации терапии.

Комплаентность в группе больных, принимавших Зитролид®, была оценена на 4,57—4,6 баллов, в группе больных, принимавших доксициклин, — на 4,13—4,3 балла. Есть основания полагать, что более высокая комплаентность в группе больных, получавших Зитролид®, обусловлена в первую очередь удобством его применения: кратностью приема и относительно небольшой продолжительностью курса лечения.

После лечения Зитролидом® число носителей хламидий снизилось на 88%. При использовании доксициклина хламидии исчезали только у 70% больных.

По отношению к микоплазмам их эффект был одинаков и составил около 90%.

Таким образом, Зитролид® является удобным в применении и высокоэффективным препаратом для лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза.

Литература

1. *Гладько В.В., Масюкова С.А., Померанцев О.Н. Зитролид в терапии урогенитального хламидиоза. В помощь практическому врачу. Вестник дерматологии и венерологии, 2002; 6: 42—43.*
2. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицинская литература, 2004.*
3. *Новиков Б.Н., Тец В.В. Сравнительное исследование эффективности и переносимости Зитролида® (азитромицин) и Доксициклина (Юнидокс Солютаб) у женщин с урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреаплазмозом.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 556

Эффективность и безопасность Хемомицина при лечении свежего неосложненного хламидийного уретрита у мужчин[1]

Введение

Урогенитальный хламидиоз относится к наиболее распространенным заболеваниям, передаваемым половым путем, поражая как взрослых, так и детей. В последние годы в мире регистрируется в среднем около 90 миллионов человек, инфицированных хламидиями. В России в 1998—1999 годах частота генитального хламидиоза варьировала от 113 до 259 на 100 000 населения преимущественно у лиц репродуктивного возраста, чем и определяется высокий процент инфицированных (до 40) среди беременных.

Для лечения урогенитального хламидиоза широко используются тетрациклиновые препараты, фторхинолоны и макролиды. Однако в последнее время предпочтение отдается азитромицину, обладающему более высокой антихламидийной активностью, способностью накапливаться в тканях и медленно покидать их. Это позволяет с успехом назначать однократную дозу препарата при неосложненных формах хламидийного уретрита у взрослых, по показаниям у беременных и новорожденных.

Из группы азалидов в России зарегистрирован препарат **Хемомицин**, являющийся аналогом азитромицина, разработанный фирмой Hemofarm koncern (Югославия).

Фармакокинетические исследования показали, что Хемомицин (азитромицин) обладает способностью поддерживать высокую терапевтическую концентрацию в сыворотке крови — 0,2—0,4 мг/мл, в тканях — 40—80 мг/мл (МПК 0,125 мг/мл для хламидиоза) в течение 5—7 сут после однократного приема 1,0 г (36).

Цель работы

Изучить эффективность и безопасность **Хемомицина** в терапии острой неосложненной формы хламидийной инфекции мочеполового тракта у мужчин.

Материалы и методы клинических исследований

Проводили комплексное обследование больных передним уретритом клиническими и лабораторными методами. В процессе клинического обследования выясняли отсутствие аллергических реакций к препаратам группы макролидов. Не включали в исследование больных с хронической патологией почек, печени, желудочно-кишечного тракта, с иммунодефицитом, лиц, принимавших антибиотики эритромицинового класса (в течение предшествующих 30 дней), цитостатики и иммуносупрессоры в связи с онкологическим заболеванием, ВИЧ, а также пациентов с сифилисом, гонореей, трихомониазом, микоплазмозом, уреаплазмозом и кандидозом.

В процессе обследования и установления диагноза изучали анамнез заболевания, оценивали клинические проявления уретрита, проводили лабораторное подтверждение.

Осуществляли забор материала из уретры для приготовления мазков и постановки ПИФ и ПЦР до и после лече-

[1] Авторы: Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова, Ф.К. Новик, В.Г. Аверкиев. Кафедра кожных и венерических болезней с курсом дерматокосметологии ФУВ РГМУ, 18-й кожно-венерологический диспансер.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 557

ния, проводили исследование активности печеночных ферментов, АСТ, АЛТ, ЩФ, а также определяли уровень холестерина, билирубина, глюкозы, до и на 10-й день наблюдения после лечения, анализировали показатели крови и мочи в динамике.

Для исключения сифилиса ставили реакцию Вассермана (микрометод), гонореи и трихомониаза, исследовали мазки.

Результаты собственных исследований

Мы провели обследование и лечение Хемомицином 30 больных свежим неосложненным хламидийным уретритом мужского пола в возрасте от 18 до 48 лет и изучили его влияние на клинику и некоторые лабораторные показатели.

Все больные получали 1,0 г Хемомицина (азитромицина) однократно за 1 ч до еды.

По продолжительности течения патологического процесса больные были разделены на 3 группы.

В первую группу с продолжительностью болезни до 1 мес вошли 12 больных, во вторую — до 1,5 мес — 6, в третью — до 2 мес — 12 больных.

Из субъективных клинических признаков зуд, жжение и дискомфорт в уретре был выявлен у 11 больных, только зуд — у 5, жжение — у 3 и дискомфорт — у 3 больных. Гиперемия, отечность области наружного отверстия уретры и субъективные жалобы были обнаружены у 3 больных. У 5 пациентов субъективные ощущения отсутствовали. Учащенное мочеиспускание и слизисто-гнойные выделения различной интенсивности были выявлены у 30 пациентов, резь при мочеиспускании — у 16.

Анализ клинических проявлений показал, что субъективные ощущения в виде зуда, жжения и дискомфорта были выявлены в 83,3%, слизисто-гнойные выделения и резь при мочеиспускании обнаружены в 100% случаев, гиперемия и отечность наружного отверстия уретры установлены в 10% случаев.

При лабораторном обследовании диагноз о наличии хламидий был подтвержден прямой реакцией иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакцией.

Степень выраженности воспалительных изменений в уретре оценивалась количеством полиморфноядерных лейкоцитов в мазках из уретры — маркеров воспаления. Так, при микроскопии мазка у 3 больных количество полиморфноядерных лейкоцитов варьировало от 5 до 10, у 15 пациентов — от 15 до 20, у 12 — более 20 лейкоцитов в поле зрения. Это дало основание поставить диагноз свежего неосложненного хламидийного уретрита острой и подострой формы у 3 больных — со слизистым характером выделений, у 27 — слизисто-гнойным.

Ни в одном случае отклонений в биохимических анализах крови мы не отметили. Повторное исследование активности печеночных ферментов, уровней холестерина и билирубина через 10 дней после приема препарата не привело к патологическим отклонениям, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

При анализе параметров периферической крови и мочи до и после лечения мы также не выявили отклонений от нормы.

Переносимость препарата была хорошей, развитие аллергических реакций и других соматических жалоб (тошнота, отрыжка, горечь во рту) не наблюдалось.

Под влиянием проводимой терапии клинические симптомы у 18 больных разрешились в сроки от 2 до 4 дней, у 9 — на 5—6-й день, у 2 пациентов — на 8—10-й день. У одного больного в течение 3 недель после терапии наблюдались скудные слизистые выделения и ощущение дискомфорта.

Контроль за эрадикацией возбудителя осуществляли через 30 дней. Все анализы (ПИФ и ПЦР) в указанные сроки оказались отрицательными.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 558

Клиническую оценку эффективности препарата в лечении свежего с острым и подострым течением хламидийного уретрита можно квалифицировать как клиническое излечение у 97,3% больных. Оценка безопасности как очень хорошая констатирована у всех обследованных и леченых больных.

Таким образом, на основании проведенных клинических исследований можно сделать следующие выводы:

- этиологическое излечение констатировано у 100% пациентов;
- клиническая эффективность составила 97,3%;
- переносимость хемомицина в изучаемой курсовой дозе 1,0 г за 1 ч до еды оценена как очень хорошая. Апробированная схема применения Хемомицина является эффективной при лечении свежего неосложненного хламидийного уретрита.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 559

Фромилид (кларитромицин) — преимущества при лечении урогенитального хламидиоза

В настоящее время во многих странах мира, в т.ч. в России, отмечен рост инфекций, передаваемых половым путем. К наиболее частым относится хламидиоз. У мужчин при негонококковых уретритах хламидии выделяются в 40, а у женщин при цервицитах в 36% случаев. Хламидии *(Chlamydia trachomatis)* — мелкие грамотрицательные бактерии, абсолютно патогенные для человека облигатные внутриклеточные паразиты с тропизмом к клеткам цилиндрического эпителия урогенитального тракта.

Согласно современным европейским стандартам, в рекомендуемую схему лечения взрослых, подростков и детей весом более 45 кг при урогенитальной инфекции, вызываемой *Chlamidia trachomatis*, входят два препарата: азитромицин и досициклин.

Однако при большой распространенности заболевания повышается вероятность их непереносимости у конкретного больного. Кроме того, их многолетнее применение способствует увеличению числа случаев рецидивов и резистентности.

Именно поэтому в альтернативные (эквивалентные) схемы лечения входит существенно большее количество препаратов и в первую очередь макролиды, имеющие при этой патологии хорошее соотношение эффективности и безопасности. Необходимо напомнить: в европейских стандартах указывается, что и основные, и альтернативные препараты для лечения данной нозологии являются равнозначными и у конкретного больного можно начинать терапию с любого препарата.

Так, кларитромицин в сравнении с азитромицином дает более высокие концентрации в крови и менее длительные субингибирующие концентрации, что уменьшает вероятность появления резистентных штаммов *(Guggenbichler JP)*. Кларитромицин имеет активный метаболит, также оказывающий антимикробное действие, что позволяет предположить, что его активность *in vivo* будет выше, чем *in vitro*. Кларитромицин дает наименьшее число рецидивов при сравнении с эритромицином, доксициклином и офлоксацином и реже вызывает побочные эффекты. (Сводные данные по Tan H.H. et al., 1999; Kamo H. et al., 1999; Lan C.Y., 2002, цит. по Карпов О.И.) Stein G.E. выполнил рандомизированное контролируемое сравнение доксициклина и кларитромицина, где выявлена их равная эффективность, но тенденция к большей частоте обострения при применении доксициклина. Диспепсические побочные эффекты кларитромицина встречаются реже, чем у большинства антимикробных препаратов, применяемых при хламидиозе. Важное преимущество кларитромицина — кислотоустойчивость, позволяющая принимать его независимо от еды, что существенно повышает комплаентность.

Есть данные, что *in vitro* количество чувствительных штаммов к кларитромицину превышает 70%, в то время как для азитромицина и рокситромицина эта величина менее 60% (Исаков В.А.).

Интересно сравнение активности препаратов в отношение *Chlamidia trachomatis* (*in vitro*, по величине МПК-90) (I) и соотношение их концентраций в тканях половых путей и плазме крови (II). Произведение I и II наибольшее для кларитромицина (III*), косвенно отражает активность препаратов *in vivo*.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 560

Название препарата	I	II	III*
Кларитромицин	16**	29	464
Азитромици	1	160	160
Доксициклин	4	15	60
Рокситромицин	4	12	48
Эритромицин	2	3	6

* Суммарная прогнозируемая активность.

** Числа отражают относительные единицы.

Известная в России фармацевтическая компания КРКА, Словения, создала и зарегистрировала препарат **Фромилид**, содержащий кларитромицин. Эффективность и безопасность Фромилида подтверждена в ряде исследований, в частности при осложненном хламидиозе и смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции при режиме дозирования 500 мг 2 р/день в течение 7 сут (Масюкова С.А.). В 2000—2001 гг. эффективность Фромилида была подтверждена при лечении хламидиоза, осложненного хроническим простатитом. Препарат назначали по 500 мг 2 р/день в течение 14 дней. Уровень микробиологического излечения составил около 80%, что с учетом осложненной патологии можно оценить как хороший (Škerk V).

Показана высокая эффективность Фромилида при назначении по 500 мг 2 р/день в течение 14 дней при комплексном лечении женщин с хроническими заболеваниями гениталий хламидийно-герпетической этиологии. Авторы считают Фромилид препаратом первого ряда для лечения больных этой группы. В отличие от большинства антибиотиков он не только не подавляет иммунную систему человека, но, наоборот, отмечена активация фагоцитарно-макрофагальной системы (Запруднов А.М.). Стойкий микробиологический эффект через 6 недель при коррекции на тщательность выполнения назначений был достигнут у 93% больных. Переносимость препарата была хорошей. Лишь у 3,3% отмечалась легкая тошнота, не требовавшая его отмены.

Опыт применения Фромилида по 500 мг от 2 до 3 р/сут в зависимости от массы тела в течение 14 дней в комбинации с ципрофлоксацином при лечении больных хламидийной инфекцией подтвердил высокую эффективность санации супружеских пар перед проведением репродуктивных технологий. Несмотря на хронический осложненный процесс, положительный микробиологический эффект был достигнут более чем у 95% больных, а положительный клинический эффект — у более чем 92% больных.

Таким образом, кларитромицин обладает следующими преимуществами для лечения урогенитального хламидиоза по сравнению с другими препаратами:

- высокая активность в отношении *Chlamidia trachomatis;*
- высокая эффективность, в т.ч. при смешанных и хронических формах заболевания, а также высокая устойчивость эффекта;
- удобное дозирование, без связи с приемом пищи при приеме 2 р/день.

Литература

1. *Данилюк О.И. Репродуктивное здоровье женщины. 2003; 3, 15, 1—3.*
2. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. Пер. с англ. М.: Медицинская литература, 2004.*
3. *Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Рос. вест. перинаталогии и педиатрии, 1997; 6, 31—36, 42.*
4. *Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Сафронова М.М., Карпович Е.Ю. 1998.*
5. *Карпов О.И., д.м.н., профессор, зав. лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики Института фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, личное сообщение. М., 2003.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 561

6. *Мавров Г.И., Чинов Г.Л. Репродуктивное здоровье женщины, 2003; 2, 3—5, 14.*
7. *Масюкова С.А., д.м.н., профессор кафедры дермато-венерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, личное сообщение. М., 2003.*
8. *Guggenbichler J.P., Kastner H. Infect. Med. 1997; 14 (C): 17—25.*
9. *Stein G.E., Mummaw N.L., Havlichek D.H. Pharmacotherapy. 1995; 15: 727—731.*
10. *Škerk V., Krhen I., Schonwald S. et al. Pharmaca. 2001; 39: 193–201.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 562

Эффективность использования препаратов Медофлюкон и Клеримед при урогенитальных заболеваниях[1]

Воспалительные заболевания органов урогенитальной системы у женщин являются серьезной проблемой в связи с высокой частотой заболеваемости в популяции и возможностью осложнений репродуктивной системы.

Достоверно установлено, что в состав микроценоза влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста входят грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Общее количество бактерий микроценоза влагалища составляет 106—108 КОЕ/мл отделяемого, при этом 95—98% всех микроорганизмов представлено лактобациллярной микрофлорой, имеющей основное значение в поддержании оптимального состояния вагинальной микрофлоры. Оставшиеся 2—5% микроценоза влагалища приходятся более чем на 20 видов бактерий, одними из представителей которых являются грибы рода *Candida*.

Исследователями установлено, что в течение жизни около 75% женщин имеют хотя бы единичный эпизод заболевания кандидозным вульвовагинитом, при этом у 5% женщин патологический процесс приобретает рецидивирующий характер течения. Бессимптомное носительство *Candida* отмечается у 15—20% женщин в репродуктивном и пременопаузальном периодах.

Одним из наиболее значимых факторов риска в развитии и последующем рецидивировании кандидаинфекции является инфицирование возбудителями инфекций, передаваемых половых путем (ИППП). Грибы рода *Candida* нередко участвуют в различных микробных ассоциациях и могут являться маркерами воспалительных заболеваний мочеполовых органов, вызванных возбудителями ИППП.

В настоящее время наиболее распространенным возбудителем бактериальных ИППП является *C. trachomatis*. Урогенитальный хламидиоз приобрел в последние годы эпидемиологическую значимость вследствие высоких показателей заболеваемости, отсутствия специфических клинических проявлений и недостаточно разработанной клинико-лабораторной базы.

Отличительной особенностью *C. trachomatis* является способность возбудителя к персистенции, характеризующаяся появлением и длительным сохранением в макроорганизме жизнеспособных атипичных форм возбудителя, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания. Цитотоксическое действие *C. trachomatis* не только способствует развитию воспалительного процесса, но и приводит к нарушению колонизационной резистентности вагинальной микрофлоры с последующей активацией условно-патогенных микроорганизмов, в частности грибов *Candida*. В то же время установлено, что наличие дисбиоза вагинального биотопа в форме канидаинфекции способствует более легкой адгезии и колонизации на слизистой оболочке вульвы и влагалища патогенных микроорганизмов, в т.ч. и *C. trachomatis*.

Несмотря на большой ассортимент современных ЛС, сохраняется потребность в антибактериальных препаратах, не только показывающих высокую эффективность, но и обладающих низкой ток-

[1] Авторы: А.В. Афонин, В.И. Кисина.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 563

сичностью, удобством лекарственных форм и медленным развитием резистентности к ним возбудителей инфекции.

В настоящее время в клинической практике для терапии кандидозного вульвовагинита применяют различные группы антимикотических препаратов: производные полиенового ряда, производные имидазола, триазольные производные и пр. Препараты группы имидазола применяются специалистами в форме местнодействующих препаратов. Следует отметить, что значительная часть пациенток предпочитает использовать пероральные препараты с пролонгированным действием. Согласно проведенным исследованиям, при режиме дозирования препарата 1 р/сут рекомендации врача выполняются 74—99% больных, 2 р/сут — 57—70%, 3 р/сут — 50—52%, 4 раза — 40—42%.

Одним из наиболее известных представителей системных антимикотических средств является флуконазол, входящий в класс триазольных соединений.

По мнению большинства исследователей, флуконазол является препаратом первого выбора при лечении кандидаинфекции. Неоспоримым преимуществом флуконазола перед другими препаратами, применяемыми в терапии кандидаинфекции, является отсутствие его действия на гормональное звено макроорганизма. Наиболее применяемой схемой терапии первичного эпизода кандидозного вульвовагинита является однократное пероральное назначение препарата в дозе 150 мг, при рецидивирующих формах — использование 2 доз препарата 150 мг 1 р/сут с интервалом 2 дня.

Многими исследователями подчеркивается, что важным фактором, способствующим активации адгезивных свойств и повышению вирулентности грибов *Candida*, является антибактериальная терапия урогенитальных инфекционных заболеваний, в т.ч. хламидийной инфекции. Ряд антибактериальных препаратов обладает способностью подавлять представителей нормальной микрофлоры влагалища (*Lactobacillus* spp.). В ряде работ отмечено, что антимикробные средства группы тетрациклина и стрептомицин оказывают стимулирующее действие на рост и размножение грибов рода *Candida*, при этом грибы используют их в качестве источников питания. Таким образом, после проведенной антимикробной терапии урогенитального хламидиоза и других ИППП грибы рода *Candida* обнаруживают в 5,3—14,4% случаев.

В настоящее время в клинической практике для лечения хламидийной инфекции используют антибактериальные препараты 3 групп: тетрациклины, фторхинолоны и макролиды. Последние широко применяются в терапии урогенитального хламидиоза в связи с высокой антибактериальной эффективностью, хорошей переносимостью, а также способностью к иммуномодулирующему и противовоспалительному действию на макроорганизм.

Одним из основных препаратов этой группы является кларитромицин, который превосходит другие 14-членные макролиды (эритромицин, рокситромицин), а также азитромицин по антимикробному действию на *C. trachomatis*.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата **Медофлюкон** (флуконазол, Medochemie) и **Клеримед** (кларитромицин, Medochemie) при урогенитальных заболеваниях.

В исследование было включено 60 пациенток в возрасте 25—40 лет, которые были условно разделены на 2 группы: I группа — пациентки с кандидозным вульвовагинитом (30 женщин), II группа — пациентки с урогенитальной хламидийной инфекцией (30 женщин). В свою очередь, I группу составили женщины с первичным эпизодом кандидозного вульвовагинита (Ia подгруппа, n = 15) и с рецидивирующей кандидаинфекцией (Ib подгруппа, n =15). II группу составили пациентки с урогенитальным хламидиозом, представленным моноинфекцией (IIa подгруппа, n = 15 женщин), и в ассоциации с кандидозным вульвовагинитом (IIb подгруппа, n = 15). Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-микробиологиче-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 564

ское обследование (микроскопическое исследование клинического материала, бактериологическое исследование патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в т.ч. грибов *Candida,* с их количественным определением).

У всех пациенток с кандидозным вульвовагинитом диагноз был верифицирован бактериологически: выявлено наличие грибов *Candida* с преобладанием вегетирующих форм — мицелия и почкующихся дрожжевых клеток при микроскопическом исследовании и получен рост колоний грибов в количестве более 10^3 КОЕ/мл в культуре.

Диагноз урогенитального хламидиоза устанавливался на основании проведения культурального и/или ПЦР-метода диагностики.

С целью оценки безопасности терапии исследуемыми препаратами проводилось биохимическое исследование крови до и после проводимой терапии.

Всем пациенткам была проведена терапия по следующим схемам:

- Ia подгруппа — Медофлюкон (флуконазол) 150 мг однократно перорально;
- Ib подгруппа — Медофлюкон (флуконазол) 150 мг перорально 1 р/сут 2 дозы с интервалом 2 дня;
- IIa подгруппа — Клеримед (кларитромицин) по 250 мг 2 р/сут в течение 7 дней;
- IIb подгруппа — Клеримед (кларитромицин) по 250 мг 2 р/сут в течение 7 дней в сочетании с приемом Медофлюкон (флуконазол) 150 мг перорально 1 р/сут 2 дозы с интервалом 2 дня.

Контрольное клинико-лабораторное обследование пациенток Ia, Ib и IIb подгрупп проводили через 1 и 4 недели после окончания терапии, IIa подгруппы — через 4 нед после окончания терапии.

В результате проведенной терапии клиническое излечение достигнуто в 86,7% наблюдений у пациенток Ia подгруппы, в 73,3% — Ib подгруппы, в 86,7% — IIa и в 80,0% — IIb подгрупп.

В 93,3 и 86,7% наблюдений у пациенток Ia и Ib подгрупп соответственно показатели вагинального микроценоза после проведенной терапии Медофлюкон соответствовали норме.

У пациенток подгрупп IIa и IIb эрадикация *C. trachomatis* достигнута в 93,3 и 86,7% соответственно.

При оценке безопасности препаратов Медофлюкон и Клеримед отмечено повышение показателей печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) в 1 наблюдении (6,7%) при применении Медофлюкона не более 100% от нормального исходного значения. В остальных случаях клинически значимых изменений показателей биохимического анализа крови не выявлено.

У 1 пациентки после лечения Медофлюконом диагностирован бактериальный вагиноз, у 1 пациентки в результате монотерапии урогенитального хламидиоза наблюдалось развитие урогенитального кандидоза.

У 1 (6,7%) пациентки Ia подгруппы и 2 (13,3%) пациенток IIb подгруппы отмечены побочные явления со стороны ЖКТ (боль в эпигастрии, диарея), которые исчезли через 1 день после приема препарата. Остальные пациенты переносили препарат хорошо, побочных явлений не отмечено.

Таким образом, в настоящем исследовании получены данные о высокой клинической и микробиологической эффективности препаратов Медофлюкон (93,3% при первичном эпизоде кандидозного вульвовагинита и 86,7% при его рецидивирующей форме) и Клеримед (86,7%), что в совокупности с хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов дает возможность рекомендовать их в терапии урогенитальных заболеваний.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 565

Паховая гранулема

Указатель описаний ЛС

Азитромицин
Зитролид 660
Сумамед 750
Хемомицин 774
Гентамицин
Доксициклин
Медомицин 701
Ко-тримоксазол
Ципрофлоксацин
Медоциприн 703
Цифран ОД 790
Эритромицин

Паховая гранулема (донованоз, гранулема венерическая, язвенная гранулема половых органов, паховополовая гранулема) впервые описана в Индии в 1882 г. под названием «серпигиноидное изъязвление гениталий». Заболевание относится к ИППП.

Эпидемиология

Заболевание является эндемичным в некоторых тропических и реже субтропических странах, включая Индию, Новую Гвинею, Южную Африку, Центральную Австралию, Вьетнам, Таиланд и др. Описаны случаи заболевания на юге США и в некоторых странах Европы.

Классификация

Клинические формы:
- язвенно-вегетирующая;
- язвенно-гранулематозная;
- гипертрофическая (бородавчатая);
- некротическая.

Этиология

Возбудителем паховой гранулемы является *Calymmatobacterium granulomatis* — облигатно-внутриклеточная грамотрицательная бацилла, представляющая собой факультативный аэроб, покрытый капсулой. В литературе встречается название «тельца Донована» (по имени ирландского врача, открывшего в 1905 г. возбудителя заболевания).

Патогенез

Паховая гранулема встречается только у людей. Инфицирование происходит, как правило, при половых контактах с больным. Возможно одновременное заражение другими ИППП (сифилисом, гонореей, шанкроидом, урогенитальным хламидиозом и др.).

Инкубационный период составляет от 8 сут до 12 нед (в среднем 2 нед). Инвазия возбудителя в эпителий кожного покрова или слизистых оболочек происходит через микродефекты поверхностных слоев,

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 566

вызывая воспалительную реакцию в виде небольшой возвышающейся папулы. Возможно аутоинфицирование из первичного очага поражения на любой участок тела, описаны также гематогенный и лимфогенный пути распространения инфекции.

Клинические признаки и симптомы

Первым клиническим симптомом служит появление в месте инвазии (как правило, в области наружных половых органов) единичных или множественных подкожных безболезненных узелков или папул размером 3—4 см. В дальнейшем происходит увеличение элементов и формируются безболезненные язвы с чистым, рыхлым дном и подрытыми краями. Вследствие аутоинфицирования повреждения образуются на соприкасающихся кожных покровах, образуя «целующиеся язвы».

К наиболее распространенным клиническим формам относятся **язвенно-вегетирующая** и **язвенно-гранулематозная**. Они характеризуются наличием мягких красных узелков или бляшек, которые некротизируются, формируя обширные язвы, покрытые ярко-красными, рыхлыми, легко кровоточащими грануляциями. К более редким формам относятся:

- **гипертрофическая (бородавчатая)** — характеризуется большим количеством сухой вегетирующей массы, напоминающей слившиеся кондиломы;
- **некротическая** — обширный и быстрый некроз ткани с образованием серого экссудата с неприятным запахом;
- **склеротическая** — встречается наиболее редко, характеризуется появлением сухих некровоточащих язв, сливающихся в бляшки.

Осложнения:

- у женщин: псевдослоновость половых органов; стриктуры уретры, влагалища и ануса;
- у мужчин: фимоз; слоновость; некроз полового члена; стриктуры уретры и ануса.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинико-морфологическая диагностика заболевания затруднительна в связи с полиморфизмом морфологической картины.

Лабораторная диагностика основана на обнаружении *C. granulomatis* (телец Донована).

Лабораторные методы:

- микроскопическое исследование биоптата, полученного из краев язв (обнаружение биполярно окрашенных внутрицитоплазматических включений; используется окраска по Гимзе или Райту);
- бактериологическое исследование (в большинстве случаев выделение *C. granulomatis* затруднительно).

В настоящее время проводятся научные исследования для установления диагностической значимости полимеразной цепной реакции.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с сифилисом, мягким шанкром, хламидийной лимфогранулемой, а также туберкулезом половых органов, амебиазом половых органов. От **сифилиса** паховую гранулему отличают отрицательные результаты серологических исследований и отсутствие *Treponema pallidum*. **Мягкий шанкр** характеризуется коротким инкубационным периодом, наличием множественных, болезненных, легко кровоточащих язв с подрытыми неровными краями и дном, покрытым гнойным налетом, обнаружением стрептобацил *Hemophilus ducreui*. При **хламидийной лимфогранулеме** отмечается первичное поражение лимфатических узлов, нарушение общего состояния, выявляются положительные результаты лабораторных методов (бактериологического, серологических).

Общие принципы лечения

Азитромицин внутрь 1,0 г 1 р/нед, 4 нед ***или***

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 567

Азитромицин внутрь 500 мг
1 р/сут, 7 сут ***или***
Доксициклин внутрь
по 100 мг 2 р/сут, 3 нед
или
Ко-тримоксазол внутрь по 960 мг
2 р/сут, 2—3 нед
или
Ципрофлоксацин внутрь по 750 мг
2 р/сут, 2—3 нед
или
Эритромицин внутрь
по 500 мг 4 р/сут,
2—4 нед

+

(в отсутствие эффекта в течение первых нескольких суток)

Гентамицин в/м по 1,0 мг/кг 3 р/сут, 10 сут.

Необходимость дополнительного лечения должна быть аргументирована, однако при ВИЧ-инфекции гентамицин назначается обязательно.

Лица, имевшие половые контакты с больными за 60 сут до появления у последних симптомов заболевания, подлежат обследованию и лечению.

Оценка эффективности лечения

Разрешение клинических проявлений, отрицательные результаты микробиологических исследований.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование антибиотиков может приводить к возникновению фотосенсибилизации (фторхинолоны), развитию аллергических реакций, обострению рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение антибиотиков, неактивных в отношении *C. granulomatis.*

Использование эритромицина у беременных и женщин в период кормления грудью.

Прогноз

На фоне терапии прекращается некротизация пораженных тканей. Процесс грануляции и эпителизации занимает длительное время и требует проведения симптоматического лечения. Иногда, даже при условии эффективности лечения, через 6—18 мес возникает рецидив.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
4. *Hart G. Donovanosis. Clin. Infect. Dis. 1997; 25: 24—30.*
5. *Richens J. National guideline for the management of donovanosis. In: Radcliffe K. et al. UK national guidelines of sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex. Transm. Inf. 1999; 75 (1): 38—39.*
6. *Carter J.S., Kemp D.J. A colorimetric detection system for Calymmatobacterium granulomatis. Sex. Transm. Inf. 2000; 76: 134—136.*
7. *Van Dyck E., Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, limphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med. 1992; 68: 130—133.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 568

Шанкроид

Указатель описаний ЛС

Азитромицин
Зитролид 660
Сумамед 750
Хемомицин 774
Цефтриаксон
Медаксон 700
Офрамакс 725
Цефтриабол 781
Ципрофлоксацин
Медоциприн 703
Цифран ОД 790
Эритромицин

Шанкроид (мягкий шанкр, венерическая язва, третья венерическая болезнь) представляет собой эпидемическое инфекционное заболевание, передаваемое половым путем.

Эпидемиология

С 1950-х гг. отмечаются единичные «завозные» случаи шанкроида, основным источником распространения которого служат страны Африки, Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки. В странах Европы шанкроид наблюдается редко, как правило, у лиц, занимающихся коммерческим сексом. Около 10% больных с шанкроидом могут быть одновременно инфицированы сифилисом и генитальным герпесом. Установлено, что шанкроид служит кофактором передачи ВИЧ.

Классификация

Отсутствует.

Этиология

Возбудителем мягкого шанкра является *Hemophilus ducreyi* — грамотрицательная факультативно-анаэробная тонкая, короткая овоидная бацилла. Типичное расположение палочек в виде цепочек различной длины, обычно включающих от 3 до 20 микроорганизмов, обусловило часто употребляемое название возбудителя — стрептобацилла Дюкрея—Унны—Петерсона.

H. ducreyi характеризуется полиморфизмом, обусловленным особенностями цикла развития. Возбудитель может иметь коккоподобную форму, вследствие чего его называют также «коккобацилла». *H. ducreyi* принадлежит к гемофильным микроорганизмам и поэтому культивируется лишь на средах с добавлением крови или ее компонентов.

Патогенез

Как правило, заражение происходит при половых контактах. Возможно инфицирование медицинского персонала при контакте с зараженным материалом. Ин-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 569

кубационный период составляет в среднем 2—5 сут (от 24 ч до 3 нед).

В первые сутки после инфицирования отмечается появление ярко-красного пятна, в центре которого формируется пустула, в дальнейшем вскрывающаяся с образованием резко болезненной язвы, быстро увеличивающейся в диаметре. Через 2—3 нед развитие патологического процесса, как правило, прекращается и в отсутствие осложнений завершается рубцеванием через 1—2 мес после инфицирования. Стойкий иммунитет после перенесенного заболевания не развивается.

Клинические признаки и симптомы

В месте инокуляции появляется воспалительная папула или пустула небольших размеров, после разрушения которых формируется болезненная язва неправильной округлой формы с возвышающимися подрытыми краями и воспалительным венчиком по периферии без инфильтрации в основании (в 75% случаев образуются множественные язвы со склонностью к слиянию). У мужчин очаги поражения локализуются на внутреннем листке крайней плоти, венечной борозде, головке полового члена, у женщин — в области малых и больших половых губ, клитора, на внутренней поверхности бедер, в промежности, шейке матки. При орогенитальных и анальных половых контактах язвы могут возникать в анальной области, на слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ. У 30—60% больных в течение 2—3 нед развивается болезненный паховый лимфаденит, чаще односторонний. В 30—60% случаев через 2—3 нед после начала заболевания происходит абсцедирование лимфатических узлов с образованием простого, вирулентного или струмозного бубона.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов лабораторных исследований.

Патогномоничным признаком служит наличие болезненной язвы и болезненных паховых лимфатических узлов (при отрицательных результатах исследования на *T. pallidum* и серологических тестов на сифилис, проведенных не менее чем через 7 сут после образования язв).

Лабораторные исследования:

- бактериоскопический метод (чувствительность 50—80%): обнаружение грамотрицательных стрептобацилл в виде цепочек из 20—30 коротких палочек;
- выделение чистой культуры *H. ducreyi* на специальной среде (чувствительность не превышает 80%).

В качестве **дополнительных методов диагностики** шанкроида может использоваться морфологическое исследование биоптата ткани края язвы.

При диагностике шанкроида следует одновременно проводить обследование на ВИЧ-инфекцию, сифилис и другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз мягкого шанкра проводят с генитальным герпесом, гонореей, острой язвой вульвы Липшютца—Чапина, туберкулезом, опухолевыми заболеваниями, первичным сифилисом, синдромом Бехчета, многоформной экссудативной эритемой, фиксированной буллезной лекарственной эритемой, инфицированной чесоткой.

Генитальный герпес отличается более поверхностным, эрозивным характером высыпаний, отсутствием регионарного лимфаденита, быстрым регрессом клинических проявлений, рецидивирующим характером течения.

Распознаванию **гонорейных язв** помогает наличие других поражений мочеполовой системы, типичных для гонореи, а также обнаружение *N. gonorrhoeae*.

Острая язва вульвы Липшютца—Чапина встречается чаще у девственниц, обычно сопровождается нарушением общего состояния, повышением температуры тела и проявляется в 3 формах: ми-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 570

лиарной, венерической и гангренозной. По внешнему виду может походить на язву мягкого шанкра, но без подрытости краев. Лимфатические узлы в процесс почти не вовлекаются, в отделяемом находят возбудителя (*Bac. crassus Додерлейна*).

Туберкулезную язву отличает наличие множественных творожистых узелков на дне; кроме того, постановке диагноза помогают данные анамнеза, результаты кожных проб, наличие туберкулезного поражения других органов.

Опухолевая язва напоминает мягкий шанкр только на начальных этапах. Возраст больного, данные анамнеза, характер поражения лимфатических узлов и лабораторные данные позволяют дифференцировать поражения.

Язва при первичном сифилисе малоболезненна, имеет плотный инфильтрат в основании, ровные, неподрытые края. При локализации мягкого шанкра в венечной борозде или в области уздечки дифференциальный диагноз затруднителен, поскольку мягкий шанкр данной локализации имеет плотный инфильтрат в основании. Характер изменения лимфатических узлов, серологические исследования и обнаружение возбудителя способствуют установлению правильного диагноза.

Фолликулярную разновидность мягкого шанкра приходится дифференцировать с банальным фолликулитом, серпигинозную — с бугорковым сифилисом и паховой гранулемой.

Особые трудности представляет диагностика смешанной инфекции (сифилиса и мягкого шанкра), при которой *T. pallidum* обнаруживается в отделяемом значительно реже, чем обычно, и не в первые дни после образования язвы, а через 10—20 сут. В связи с этим исследование отделяемого из язвы на *T. pallidum* следует проводить как до лечения, так и в процессе терапии (если использующийся препарат неактивен в ее отношении).

Клинические рекомендации

Лица, имевшие половые контакты с больным в течение 10 сут до появления у него клинических проявлений, подлежат обследованию и лечению даже в отсутствие симптомов заболевания.

ЛС выбора служат антибиотики, активные в отношении *H. Ducreyi:*

Азитромицин внутрь 1,0 г однократно
или
Цефтриаксон в/м 250 мг однократно
или
Ципрофлоксацин внутрь по 500 мг 2 р/сут, 3 сут
или
Эритромицин (в виде основания) внутрь по 500 мг 4 р/сут, 7 сут.

У беременных и женщин в период кормления грудью:

Цефтриаксон в/м 250 мг однократно
или
Эритромицин (в виде основания) внутрь по 500 мг 4 р/сут, 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Контрольное обследование осуществляется через 3—7 сут после начала лечения.

При достаточной эффективности терапии наблюдается исчезновение субъективных симптомов в течение 3 сут, объективных (состояние язвы) — через 7 сут после начала лечения. Отсутствие или недостаточность эффекта может объясняться диагностической ошибкой, наличием смешанной инфекции, инфицированием ВИЧ, несоблюдением режима лечения, устойчивостью штамма *H. ducreyi* к использовавшемуся препарату.

Клиническое исчезновение язв наблюдается, как правило, через 2 нед. Флюктуация лимфатических узлов исчезает спустя более длительное время; в ряде случаев требуется дренирование.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие аллергических реакций.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 571

Ошибки и необоснованные назначения

Применение ЛС, неактивных в отношении *H. ducreyi*.

Прогноз

При своевременном выявлении и адекватной терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
4. *Lewis DA. Diagnostic tests for chancroid. Sex. Transm. Inf. 2000; 76: 137—141.*
5. *Mayaud P. National guideline for the management of chancroid. In: Radcliffe K. et al. UK national guidelines of sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex. Transm. Inf. 1999; 75 (1): 43—45.*
6. *Joseph A.K., Rosen T. Laboratory techniques used in the diagnosis of chancroid, granuloma inguinale and limphogranuloma venereum. Dermatol. Clin. 1994; 12: 1—8.*
7. *Van Dyck E., Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, limphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med. 1992; 68: 130—133.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 572

Хламидийная (венерическая) лимфогранулема

Указатель описаний ЛС

Доксициклин
Медомицин 701
Эритромицин

Хламидийная лимфогранулема (климатический или тропический бубон, болезнь Дюрана—Никола—Фавре, паховая лимфогранулема, эстиомен) характеризуется поражением паховых, бедренных, подвздошных и глубоких тазовых лимфатических узлов.

Эпидемиология

Наиболее часто заболевание регистрируют в тропических и субтропических странах (Южная и Юго-Восточная Азия, Центральная и Южная Америка). В России встречаются единичные случаи хламидийной лимфогранулемы, однако в связи с миграцией населения не исключены эпидемические вспышки.

Классификация

Отсутствует.

Этиология

Возбудителем заболевания служит *Chlamydia trachomatis* (серовары L1, L2, L3).

Патогенез

Заражение происходит при половых контактах с больным венерической лимфогранулемой, значительно реже — бытовым путем и при медицинских манипуляциях.

Инкубационный период составляет от 3 до 30 сут (в среднем 3—14 сут), но может удлиняться до 1—2 мес и более.

Инвазия *C. trachomatis* возможна лишь при микротравмах кожного покрова и слизистых оболочек. Распространяясь лимфогенным путем, *C. trachomatis* вызывает тромболимфангиит, перилимфангиит и перилимфаденит. Воспалительный процесс в лимфатических узлах характеризуется очаговым некрозом, по периферии которого располагаются эндотелиальные клетки, а в дальнейшем полиморфные лейкоциты.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 573

Несмотря на локализацию патологического процесса в лимфатических узлах, для возбудителя заболевания установлен и гематогенный путь диссеминации, благодаря чему он может проникать в различные органы и системы, включая центральную нервную систему. Специфические иммунные механизмы не обеспечивают элиминацию *C. trachomatis* из организма.

Клинические признаки и симптомы

Продромальный период характеризуется симптомами интоксикации (субфебрильная температура тела, мышечные и/или суставные боли, головная боль и др.). Затем появляются единичные или множественные сгруппированные первичные элементы (папулы, пузырьки, поверхностные пустулы) на коже и/или слизистой оболочке в месте инвазии возбудителя. Наиболее часто первичные элементы располагаются в области половых органов (у мужчин — на головке и/или теле полового члена, наружном и/или внутреннем листке крайней плоти, в области венечной борозды, в области мошонки, у женщин — в области наружного отверстия уретры, малых и/или больших половых губ, стенки влагалища, в шейке матки). Возможна **экстрагенитальная** локализация первичного поражения (анальная область и др.). Первичные элементы исчезают через несколько дней и часто (особенно у женщин) остаются незамеченными.

Через 2—6 нед (или позже) появляются **симптомы поражения лимфатической системы** (вначале односторонние, с последующим распространением на противоположную сторону). Обнаруживаются увеличенные до размеров куриного яйца, болезненные, спаянные паховые лимфоузлы, гиперемия и гипертрофия кожи в области поражения. Паховый синдром сопровождается резко выраженными симптомами интоксикации (уменьшение массы тела, снижение аппетита, повышение температуры тела, артралгии, симптомы поражения мозговых оболочек, крапивница и др.).

В дальнейшем происходит гнойное расплавление лимфоузлов с образованием свищей, стриктур, спаек, деформации, слоновости половых органов, непроходимости прямой кишки и развитием других осложнений.

К редким клиническим проявлениям относятся **фолликулярный конъюнктивит** и **поражение ротоглотки** с вовлечением соответствующих лимфатических узлов.

При позднем (через 1—3 года после начала заболевания) появлении симптомов хламидийной лимфогранулемы говорят о **генитоаноректальном синдроме**; он характеризуется развитием проктоколита, гиперплазией лимфоидной ткани кишечника и перианальной области. Имеются сообщения о малигнизации.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза (пребывание больного в эндемических регионах), особенностей клинической картины и результатов лабораторных исследований.

Лабораторные методы исследования:

- реакция связывания комплемента. Становится положительной через 2—4 нед после инфицирования (диагностический титр — 1:64 и выше). Диагностическим служит увеличение титра в 4 раза на протяжении 2 нед. Следует учитывать возможность перекрестных реакций с антигенами других видов хламидий;
- бактериологическое исследование. Материалом для исследования служит биоптат лимфатического узла или инфицированной ткани (чувствительность метода не превышает 50%);
- реакция радиоизотопной преципитации с моноклональными антителами;
- полимеразная цепная реакция;
- анализ крови. Обнаруживаются лейкоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ, увеличение концентрации

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 574

иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке крови.

Вспомогательное значение может иметь реакция Фрея (внутрикожная проба с 0,1 мл стандартизированного антигена). Появление через 48—72 ч папулы или папуловезикулы размером 6—15 мм расценивается как положительный результат (следует учитывать возможность ложноположительного результата теста).

Больные хламидийной лимфогранулемой должны быть обследованы на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с мягким шанкром, туберкулезом паховых лимфатических узлов, сифилисом, паховой гранулемой, глубоким микозом, злокачественными опухолями, туляремией.

Клинические рекомендации

Половые партнеры, с которыми больной хламидийной лимфогранулемой с симптомами имел половые контакты в течение последних 30 сут, подлежат обследованию и лечению.

Целью лечения являются эрадикация *C. trachomatis*, профилактика некротических и рубцовых изменений:

Доксициклин внутрь по 0,1 г 2 р/сут, не менее 21 сут ***или***

Эритромицин внутрь по 500 мг 4 р/сут, не менее 21 сут.

У беременных и женщин в период кормления грудью:

Эритромицин внутрь по 500 мг 4 р/сут, не менее 21 сут.

При наличии бубонов может потребоваться аспирация или разрез узлов с последующим дренированием. Для окончательного разрешения симптомов заболевания, сохраняющихся после антибактериальной терапии (свищи, фистулы и др.), необходимо проведение хирургического вмешательства.

При сочетании хламидийной гранулемы с ВИЧ-инфекцией клинические проявления исчезают медленнее, в связи с чем может возникнуть необходимость в более длительном лечении.

Оценка эффективности лечения

Критериями излечения служат исчезновение клинических симптомов и отрицательные результаты лабораторных исследований.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие аллергических реакций.

Ошибки и необоснованные назначения

Активность азитромицина в отношении *C. trachomatis* предполагает его эффективность в отношении хламидийной лимфогранулемы, однако данный вопрос недостаточно изучен в ходе клинических испытаний.

Прогноз

При раннем выявлении и назначении адекватного лечения прогноз благоприятный, при поздних проявлениях заболевания прогноз определяется характером, глубиной и степенью распространения патологического процесса. Повторные случаи заболевания после излечения хламидийной лимфогранулемы не описаны. Качество жизни после перенесенного заболевания определяется характером, глубиной и степенью поражения внутренних органов. В ряде случаев требуется проведение реконструктивных пластических операций.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых поло-*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 575

вым путем: Метод. материалы. М., 1988.

2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
4. *Van Dyck E., Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, limphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med. 1992; 68: 130—133.*
5. *Joseph A.K., Rosen T. Laboratory techniques used in the diagnosis of chancroid, granuloma inguinale and limphogranuloma venereum. Dermatol. Clin. 1994; 12: 1—8.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 576

Урогенитальный трихомониаз

Указатель описаний ЛС

Амоксициллин
Амоксициллин/клавуланат
Медоклав 701
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Метронидазол 717
Орнидазол
Тинидазол

Эпидемиология

Урогенитальный трихомониаз относится к числу наиболее распространенных ИППП.

Классификация

По МКБ-10:

- урогенитальный трихомониаз;
- трихомониаз других локализаций.

Этиология

Возбудителем урогенитального трихомониаза служит *Trichomonas vaginalis*, относящийся к простейшим. Кроме *T. vaginalis* у человека могут выявляться *T. tenax* (в полости рта) и *T. hominis* (в органах ЖКТ, в основном в слепой кишке), однако они не патогенны.

Патогенез

Заражение происходит при половых контактах с больным. Возможно инфицирование новорожденного при прохождении через родовые пути больной матери. Водный путь распространения инфекции исключен.

Инкубационный период составляет от 3 сут до 3—4 нед (в среднем 5—6 сут).

Колонизация органов мочеполовой системы *T. vaginalis* приводит к развитию воспалительной реакции слизистой оболочки, кожи и субэпителиальной ткани пораженных органов.

Морфологические изменения эпителия характеризуются дегенерацией, десквамацией, пролиферацией, метаплазией и образованием воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоидных элементов, гистиоцитов и плазматических клеток с примесью лейкоцитов.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления трихомонадной инфекции зависят от локализации и тяжести течения воспалительного процесса.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 577

Основные симптомы у женщин:
- выделения серо-желтого цвета с неприятным запахом из влагалища;
- зуд, жжение в области наружных половых органов;
- отечность и диффузная гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища, шейки матки;
- диспареуния;
- дизурия;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер;
- боли в нижней части живота (у 15—70% больных).

Основные симптомы у мужчин:
- дизурия;
- скудные выделения серовато-белого цвета из уретры;
- зуд в области уретры;
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку;
- гематоспермия (редко);
- эрозивно-язвенные очаги поражения на головке полового члена.

У 10—50% больных урогенитальный трихомониаз протекает бессимптомно. В последние годы получены доказательства возможной связи трихомонадной инфекции с неблагоприятным исходом беременности (ранний разрыв плодного пузыря, преждевременные роды).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза и клинического осмотра с обязательным подтверждением при помощи одного из лабораторных исследований.

Лабораторные методы исследования:
- микроскопическое исследование нативного (в темном поле) или окрашенного (1% спиртовым р-ром метиленового синего и по Граму) препарата (чувствительность 40—60%);
- бактериологический метод (чувствительность достигает 95%).

Молекулярно-диагностические методы (ДНК-зонды, ПЦР, ЛЦР) в настоящее время не включены в действующие отечественные и зарубежные рекомендации. Учитывая возможность одновременного наличия других ИППП, необходимо рекомендовать больному проведение соответствующих серологических и микробиологических исследований.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами. Для уточнения диагноза проводят лабораторные исследования (обнаружение типичных форм *T. vaginalis*).

При наличии **эрозивно-язвенных очагов поражения** необходимо проводить дифференциальную диагностику с генитальным герпесом, сифилисом, другими заболеваниями, характеризующимися наличием эрозивно-язвенных очагов в области половых органов.

Общие принципы лечения

Половые партнеры больных подлежат обследованию и лечению. Больных следует информировать о необходимости исключения половых контактов до получения результатов контрольного клинико-микробиологического обследования.

ЛС выбора служат препараты из группы нитроимидазолов.

Лечение проводят как при наличии клинических проявлений, так и в случае бессимптомного течения.

У взрослых:

Метронидазол внутрь 2,0 г однократно или по 500 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***

Тинидазол внутрь 2,0 г однократно ***или***

Орнидазол внутрь по 500 мг 2 р/сут, 5 сут.

У беременных:

Клотримазол интравагинально 100 мг 1 р/сут на ночь, 7 сут (в I триместре

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 578

беременности при клинически выраженных формах)

+

Метронидазол внутрь 2,0 г однократно (со II триместра беременности).

У детей:

Метронидазол внутрь по 1/3 табл. (80 мг) 2—3 р/сут (в возрасте 1—5 лет), по 125 мг 2 р/сут (в возрасте 6—10 лет), по 250 мг 2 р/сут (в возрасте 11—15 лет), 7 сут.

При рецидивирующей трихомонадной инфекции:

Метронидазол внутрь 2,0 г 1 р/сут, 3—5 сут или по 500 мг 3 р/сут, 7 сут.

При назначении метронидазола следует предупредить больных о необходимости исключения употребления алкоголя.

Оценка эффективности лечения

Клинико-микробиологическая оценка эффективности лечения проводится через 10—14 сут после окончания терапии.

Критериями излечения служат исчезновение клинических проявлений заболевания и отрицательные результаты микроскопического или бактериологического исследований.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие аллергических реакций.

Ошибки и необоснованные назначения

При проведении только местной терапии не создается бактерицидная концентрация в парауретральных и больших вестибулярных железах, поэтому лечение не будет достаточно эффективным.

Данных об эффективности назначения вакцины Солко-триховак без антибактериальных ЛС недостаточно.

Прогноз

При условии адекватной этиотропной терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001;12 (3): 1—101.*
4. *Sobel. J.D. Vaginitis. N. Engl. Med. 1997; 337: 1896—1903.*
5. *Sherrard J. National guideline for the management of Trichomonas vaginalis. Sex. Trans. Inf. 1999; 75 (1): 21—23.*
6. *Czeizel A., Rockenbaner M. A population based case-contor teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Br. J. Obstet. Gynecol. 1998; 105: 327 c.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 579

Аногенитальные (венерические) бородавки

Указатель описаний ЛС

Дерматотропные ЛС

Имиквимод*

Подофиллотоксин

Кондилин 686

Трихлоруксусная кислота**

Противовирусные ЛС для системного и/или местного применения

Глицирризиновая кислота

Эпиген интим 796

Аногенитальные бородавки (кондиломы, *Condylomata acuminata*) представляют собой доброкачественные бородавки с локализацией на половых органах и в перианальной области.

Эпидемиология

Достоверная оценка уровня заболеваемости затруднительна, поскольку заболевание характеризуется длительным латентным течением и возможностью появления клинически выраженных поражений спустя продолжительный период времени после инфицирования.

Классификация

- Остроконечные бородавки.
- Бородавки в виде папул.
- Бородавки в виде пятен.
- Гигантская кондилома Бушке—Ловенштейна (встречается редко).
- Интраэпителиальная неоплазия (бовеноидный папулез и болезнь Боуэна).

Этиология

К настоящему времени описано более 20 типов вируса папилломы человека, колонизирующих мочеполовую систему, характеризующихся низким (типы 6, 11, 42, 43, 44), средним (типы 31, 33, 35, 51, 52, 58) и высоким (типы 16, 18, 45, 56) онкогенным риском.

Возбудителем заболевания более чем в 90% случаев служит вирус 6 и 11 типов. Развитие интраэпителиальной неоплазии связано с онкогенными типами вируса, как правило, с 16 типом.

Патогенез

Заражение происходит при половых контактах с больным, однако клинически выраженные проявления могут возникать спустя продолжительный период времени. Поэтому появление аногенитальных бородавок у

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 580

одного из половых партнеров при моногамной связи не может служить доказательством половых контактов больного с другими лицами.

Как правило, аногенитальные бородавки возникают в местах, подвергающихся травмированию при половых контактах, и могут быть как одиночными, так и множественными. Слияние элементов в бляшки чаще наблюдается у лиц с иммунодефицитом или сахарным диабетом.

На ранних сроках беременности нередко отмечается увеличение размеров и количества бородавок, наличие которых в момент родов повышает риск развития папилломатоза гортани новорожденных.

Инфицирование у детей может происходить при прохождении новорожденного через родовые пути больной матери, при аутоинокуляции вируса при наличии бородавок на руках; кроме того, возможен контактный путь передачи от лиц, осуществляющих уход за детьми.

Во всех случаях выявления аногенитальных бородавок у детей необходимо исключать сексуальное насилие. Именно оно, по данным многочисленных исследований, служит причиной возникновения заболевания более чем у 40% детей с аногенитальными бородавками.

Клинические признаки и симптомы

У мужчин очаги поражения чаще всего локализуются в препуциальной области (головка полового члена, венечная борозда, уздечка, внутренний листок крайней плоти; при обрезанной крайней плоти также и на теле полового члена). Возможно поражение мошонки, паховой и перианальной области, промежности. У 20—25% мужчин аногенитальные бородавки локализуются в наружном отверстии уретры.

У женщин в процесс вовлекаются малые и большие половые губы, клитор, преддверие и стенки влагалища, девственная плева, шейка матки, перианальная область. У 4—8% женщин поражается наружное отверстие уретры.

Кондиломы анального отверстия чаще возникают у лиц, практикующих анальные половые контакты.

Клинические проявления могут включать в себя гиперемию в области поражения, наличие трещин, зуд, жжение, кровянистые выделения и боль при половых контактах.

Для **остроконечных кондилом** характерно наличие на слизистой оболочке генитальной, анальной, иногда паховой области и промежности единичных или множественных (5—15 и более) выступающих над непораженной поверхностью безболезненных пальцеобразных элементов диаметром 1—10 мм. Типична локализация в препуциальной области, в области наружного отверстия уретры, малых половых губ, входа во влагалище, стенки влагалища, шейки матки, анального отверстия.

Бородавки в виде папул появляются преимущественно на коже аногенитальной области, могут быть единичными или множественными, размером 1—10 мм, с выраженной пигментацией и гиперкератозом и отсутствием пальцеобразных выпячиваний. Типична локализация на наружном листке крайней плоти, коже полового члена, мошонки, в области больших половых губ, лобковой и перианальной области, промежности.

Бородавки в виде пятен располагаются на слизистой оболочке генитальной области, могут быть единичными или множественными; цвет пятен различный — серовато-белый, розовато-красный, красно-коричневый.

Гигантская кондилома Бушке—Ловенштейна встречается крайне редко. Ее развитие обусловлено вирусами 6 и 11 типов. Характеризуется агрессивным ростом вглубь с инвазией в подлежащие структурные образования дермы. Чаще заболевают мужчины. Клинически проявляется наличием узелков или папиллом, которые быстро сливаются, образуют очаг поражения с широким основанием и поверхностью в виде вегетаций, которые ороговевают и мацерируются, нередко отмечается вторичное инфицирование очагов. Типичная локализация: в области венечной бо-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 581

розды, в теле полового члена, внутреннем листке крайней плоти.

Интраэпителиальная неоплазия подразделяется на бовеноидный папулез и болезнь Бовена. Ее развитие связано с онкогенными типами вируса (чаще с типом 16). Поражение распространяется на всю толщу слизистой оболочки. Одним из наиболее значимых факторов риска служит возраст (бовеновидный папулез чаще возникает у лиц 25—35 лет, болезнь Бовена — 40—50 лет). Заболевание характеризуется появлением на слизистой оболочке и коже аногенитальной области папул и пятен (при болезни Бовена — с бархатной поверхностью). Пятна на слизистой оболочке могут быть коричневыми, оранжево-красными, серо-белыми, на коже — пепельно-серыми или коричневато-черными.

Аногенитальные бородавки не только вызывают косметические дефекты, но и могут препятствовать нормальной половой жизни и способствовать возникновению психических расстройств (чувства вины, тревоги, страха относительно возможного деторождения, риска развития онкологических заболеваний и т.п.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Методы диагностики:

- осмотр аногенитальной области при хорошем освещении (для выявления мелких элементов следует использовать лупу);
- осмотр женщин с использованием зеркала Куско для выявления поражений влагалища и шейки матки;
- меатоскопия (осмотр ладьевидной ямки с помощью отоскопа);
- уретроскопия (при наличии бородавок наружного отверстия уретры) для определения проксимальной границы поражения уретры (проводится по показаниям; необходима примерно в 5% случаев);
- аноскопия (проводится при наличии анальных бородавок; необходима примерно у 30% больных);
- проба с 3% р-ром уксусной кислоты, после обработки которой аногенитальные бородавки в течение нескольких минут сохраняют серовато-белую окраску. Метод обладает низкой специфичностью, в связи с чем могут наблюдаться ложноположительные результаты при других заболеваниях (вульвовагинит, склератрофический лихен, красный плоский лишай, псориаз, баланопостит, экзема, генитальный герпес). Однако проба с уксусной кислотой помогает уточнить границы поражения перед проведением биопсии или хирургического лечения;
- гистологическое исследование рекомендуется проводить при атипичной клинической картине с целью дифференциального диагноза, при подозрении на злокачественную природу папулезных или пятнистых элементов, при локализации кондилом на шейке матки, при новых множественных остроконечных бородавках у лиц старше 35—40 лет;
- цитологическое исследование биоптата из шейки матки;
- кольпоскопическое исследование;
- консультирование у специалистов (педиатр, гинеколог, дерматовенеролог, акушер-гинеколог, уролог, проктолог, отоларинголог).

При наличии аногенитальных бородавок необходимо проведение обследования с целью исключения других ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с папулезным ожерельем полового члена (у мужчин) и микропапилломатозом малых половых губ (у женщин).

Папулезное ожерелье полового члена наблюдается у подростков и характеризуется наличием отдельных папул диаметром 1—2 мм, расположенных в 1—2 ряда, локализующихся по окружности венца головки полового члена или в области уздечки крайней плоти. В отличие от кондилом папулы не сливаются, имеют гладкую поверхность, сосудистый рисунок отсутствует.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 582

Микропапилломатоз малых половых губ считается вариантом нормы. Он характеризуется наличием на внутренней поверхности малых половых губ и области преддверия влагалища симметрично расположенных несливающихся папул правильной формы.

Сальные железы, расположенные в области крайней плоти и вульвы у здоровых лиц, также могут ошибочно расцениваться как множественные бородавки в виде папул.

Кроме этого дифференциальный диагноз следует проводить с такими заболеваниями, как контагиозный моллюск, фиброэпителиальная папиллома, себорейный кератоз.

Общие принципы лечения

Необходимо использование презервативов до полного излечения при половых контактах с новыми партнерами (постоянные половые партнеры, как правило, уже инфицированы).

Лицам, имеющим половые контакты с больными в течение предшествующих 6 мес, необходимо провести обследование на ИППП.

Выбор метода лечения зависит от морфологических особенностей и распространенности аногенитальных бородавок. В настоящее время не существует метода лечения, который приводит к полной элиминации вируса из организма и гарантирует отсутствие рецидивов, частота которых составляет 20—30%.

Больные должны быть информированы о своем заболевании, результатах и возможных осложнениях лечения.

Амбулаторное лечение:

Подофиллотоксин, 0,15% крем или 0,5% р-р, наносить на очаги поражения 2 р/сут, 3 сут (проводят 1—4 курса с интервалом 3—7 сут; в отсутствие эффекта после 4 курсов лечения необходимо сменить ЛС) (при локализации бородавок на половом члене удобнее использовать 0,5% р-р, в области вульвы и ануса — 0,15% крем) ***или***

Имиквимод, 5% крем, наносить на очаги поражения 3 р/нед перед сном, утром смывается водой с мылом, 12 нед (у мужчин) или 8 нед (у женщин).

Стационарное лечение:

Трихлоруксусная кислота, 80—90% р-р, наносить на бородавку, однократно (при необходимости лечение повторить через 1—2 нед).

При нанесении избыточного количества препарата или его попадании на здоровую ткань для нейтрализации используется натрия бикарбонат. Применение трихлоруксусной кислоты более эффективно при остроконечных или папулезных бородавках небольшого размера, чем при наличии больших или ороговевших бородавок.

При необходимости осуществляют хирургическое лечение, электрокоагуляцию, CO_2-лазерные хирургические вмешательства, криодеструкцию.

Оценка эффективности лечения

Отсутствие клинических проявлений вирусной инфекции.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Формирование келлоидных рубцов. Трихлоруксусную кислоту следует использовать с осторожностью из-за возможности образования глубоких язв и рубцов.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение подофиллотоксина у беременных противопоказано.

Прогноз

Несмотря на длительность лечения (1—6 мес) и наличие высокого риска развития

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 583

рецидивов, в конечном счете возможно достижение полного клинического выздоровления.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Czeizel A., Rockenbaner M. A population based case-contor teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Br. J. Obstet. Gynecol. 1998; 105: 327.*
3. *Krogh G. Von, Laccy C.J.N., Gross G., Barrasso R., Schneider A. European course on HPV associated patology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex. Transm. Inf. 2000; 76: 162—168.*
4. *Krogh G. Von, Laccy C.J.N., Gross, G., Barrasso R., Schneider A. European guidelines for the managementof anogenital warts. Inf. J. Std and Aids 2001; 12 (3): 40—47.*
5. *Ingram D.L., Evereti V.D., Lyna P.R. et al. Epidemiology of adult sexually transmitted disesease agents in children being evaluated for sexual abuse. Pediatr. Infect. Dis. J. 1992; 11: 945—950.*
6. *Taylor C.A., Keller M.L., Egan J.J. Advice from affected persons about living with human papillomavirus infection. Image J. Nurs. Sch. 1997; 29: 27—32.*
7. *Gollnick H., Barraso R., Benninghoff B. et al. Safety and efficacy of imiguimod 5% cream in uncircumcised males with foreskine-associated genital warts. [Poster No P711] EADV. 8th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, 29 September — 3 October 1999.*
8. *Gross G., Rogosinski T., Schofer H. et al Recombinant interferon beta gel as an aduvant in the treatment of reccurent genital warts: results of a placebo-controlled double blind study in 120 patients. Dermatology 1998; 196: 330—334.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 584

Эффективность профилактики и лечения вирусассоциированной патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста

В последние годы одной из более частых причин обращения к гинекологу являются жалобы на дискомфорт в области входа во влагалище, зуд и повышенное количество выделений из половых путей, боли при половых контактах, обусловленные генитальными кондиломами.

Генитальный кондиломатоз является распространенным инфекционным заболеванием, ухудшающим качество жизни женщин репродуктивного возраста и повышающим частоту цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Генитальные кондиломы преимущественно локализуются в местах мацерации (малые половые губы, влагалище, шейка матки, уретра, анус, кожа промежности). Клинические формы заболевания видны невооруженным глазом, и диагностика их не требует специальных исследований. Трудности вызывает появление доклинических форм заболевания с бессимптомным выделением вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВПЧ 16, 18, 48, 56), а также плоских и инвертированных кондилом с эндофитным ростом. В настоящее время ВПЧ относят к одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, 60—80% населения являются носителями папилломовирусной инфекции. Генитальные кондиломы развиваются на фоне иммунодефицита, вызванного сопутствующей соматической или генитальной патологией беременности, применением больших доз или длительных курсов антибактериальной терапии и т.д.

Лечение кондиломатоза должно быть комплексным и индивидуальным и включает в себя иммунокорригирующую и общеукрепляющую терапию, а также хирургическое удаление, химическую, электро-, крио- и лазерную деструкцию экзофитных форм, стимуляцию эпителизации раневой поверхности, профилактику рецидивов и реинфекции. Эффективность лечения экзофитных кондилом составляет 50—90%, в течение 3 мес в 25% случаев наблюдается реактивация процесса. В связи с постоянной персистенцией ВПЧ, в т.ч. с бессимптомным выделением ВПЧ высокого канцерогенного риска, особую роль приобретает применение препаратов, сочетающих в себе профилактические и лечебные свойства.

К таким препаратам относится **Эпиген интим** (глицирризиновая кислота) спрей 0,1% 60 мл фирмы Хеминова Интернациональ С.А., Испания.

Основным действующим веществом препарата является глицирризиновая кислота, которая прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, блокирует внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушает способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц. Механизм противовирусного действия глицирризиновой кислоты заключается в ингибировании фосфокиназы Р, что приводит к подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Глицирризиновая кислота инактивирует ВПЧ (в т.ч. онкогенные типы) в нетоксичных для нормально функционирующих клеток концентрациях, а также обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. При влагалищном применении глицирризиновая кислота накапливается в очагах поражения, но системная адсорбция происходит крайне медленно, поэтому в биологических жидкостях глицирризиновая

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 585

кислота практически не обнаруживается. Не выявлено взаимодействия глицирризиновой кислоты с антибиотиками и антисептиками, противовоспалительными средствами.

В предоперационном периоде Эпиген интим рекомендуется применять для обработки пораженных поверхностей кожи и слизистых оболочек 3 р/сут в течение 5 дней. В послеоперационном периоде Эпиген интим назначается после отторжения некротических тканей 4—6 р/день в течение 10—14 дней. Для предупреждения ближайших рецидивов Эпиген интим применяют интравагинально и на вульву 3 р/день в течение 1 мес.

По данным канд. мед. наук О.О. Орловой и канд. мед. наук Е.А. Михниной (Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург), включение в комплексную терапию препарата Эпиген интим позволяет уменьшить объем деструктивных манипуляций (площадь лазерной коагуляции или криодеструкции), сократить сроки эпителизации раневой поверхности и значительно снизить частоту рецидивов. Так, рецидивы кондилом в течение 6 мес после деструктивных манипуляций зарегистрированы у 8% женщин.

По данным профессора Ю.Н. Перламутрова и канд. мед. наук Н.И. Черновой (кафедра кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета), показана высокая эффективность Эпиген интим как профилактического средства для пациентов с бессимптомным выделением ВПЧ.

Применение Эпиген интим как средства профилактики и интимной гигиены снижает воздействие провоцирующих ВПЧ инфекцию факторов, уменьшая тем самым вероятность ее клинических проявлений.

Литература

1. *Орлова О.О., Михнина Е.А.. Комплексное лечение генитальных кондилом. Медицинский журнал «Фарматека», 2004; 1 (80): 64—66.*
2. *Пособие для врачей. Применение комплексной терапии у пациентов с папилломавирусной инфекцией. М., 2004. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ). Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ. Составители: Ю.Н. Перламутров, проф., д.м.н., заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, Н.И. Чернова, к.м.н., асс. кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 586

Аногенитальная герпетическая инфекция

Указатель описаний ЛС

Ацикловир
Бромнафтохинон
Валацикловир
Глицирризиновая кислота
Эпиген интим 796
Нитроксолин
Тромантадин
Фамцикловир
Фамвир 768
Фоскарнет натрий

Аногенитальная герпетическая инфекция (генитальный герпес) представляет собой хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи и слизистых оболочек половых органов и мочеполового тракта.

Эпидемиология

По данным различных исследований, ВПГ 1-го или 2-го типа инфицировано 65—90% населения земного шара. По данным ВОЗ, смертность от ВПГ-инфекции занимает II место после гриппа. В нашей стране, по некоторым оценкам, распространенность аногенитального герпеса в общей популяции составляет 0,5%.

Наибольшее значение в распространении ВПГ 2-го типа имеет половой путь передачи. В большинстве случаев инфицирование происходит при контакте с клинически бессимптомным вирусовыделителем. Также возможно возникновение неонатальной герпетической инфекции, распространенность которой у новорожденных составляет 0,003—0,05%, причем в 30—50% такие больные умирают. Особое значение поражение ВПГ имеет при ВИЧ-инфекции. Доказано, что ВПГ может активировать геном ВИЧ, и таким образом, быть фактором риска прогрессирования СПИДа.

Классификация

По МКБ-10:
- герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта;
- герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки;
- аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Формы ГГ:
- манифестная;
- атипичная;
- абортивная;
- субклиническая.

Клинико-морфологические формы ГГ:
- первый эпизод первичной инфекции;
- первое проявление непервичной инфекции;
- первый эпизод вторичной герпетической инфекции;

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 587

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

аногенитальная герпетическая инфекция

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ/РЕЦИДИВА ГГ

- Ослабление иммунитета
- Переохлаждение/перегрев
- Сопутствующие заболевания
- Половые контакты, менструация
- Психоэмоциональная нагрузка
- Аборты, введение внутриматочной спирали

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Локализация
- Промежность
- Ягодицы
- Слизистые оболочки половых органов

Общие симптомы
- Недомогание
- Головная боль
- Субфебрилитет
- Нарушение сна
- Нервозность

Клинические формы
- Манифестная: элементы — пузырьки, эрозии, корочки
- Атипичная (отечная и зудящая): трещины слизистой оболочки половых органов
- Абортивная (у получавших противовирусную терапию/прошедших вакцинацию): зудящие пятна/папулы, исчезающие через 1—3 сут
- Субклиническая: бессимптомно или минимальные проявления

Клинические стадии
- Поражение наружных половых органов
- Герпетический кольпит, цервицит и уретрит
- Герпетический эндометрит, сальпингит или цистит

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническая картина

Методы лабораторной диагностики
- Вирусологические (заражение культур, куриных эмбрионов, экспериментальных животных с подтверждением и идентификацией типа ВПГ)
- Молекулярно-генетические (ПЦР; ДНК-гибридизация)
- Выявление антигенов ВПГ (РСК, РН, РПГА, РИА, ИФА100)
- Цитоморфологические (световая и электронная микроскопия)
- Регистрация иммунного ответа:
  - — выявление циркулирующих противогерпетических антител (IgM, IgG, IgA)
  - — оценка специфического клеточного иммунитета к ВПГ
  - — кожные пробы
- Оценка иммунного статуса

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Шанкроид
- Сифилис
- Чесотка
- Фиксированная эритема
- Болезни Крона, Бехчета, Дарье
- Стрептококковое импетиго
- Пузырчатка
- Пемфигоид
- Контактный дерматит

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов на стр. 588

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 588

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Обследование половых партнеров больного
- Воздержание от половой жизни/использование презервативов до исчезновения клинических проявлений

Фармакотерапия

- Противовирусные препараты системно и местно
- Интерфероны
- Индукторы интерферона
- Иммуномодуляторы

- рецидивирующий ГГ;
- бессимптомный ГГ.

В зависимости от локализации и степени тяжести поражений:

- I стадия — поражение наружных половых органов;
- II стадия — герпетический кольпит, цервицит и уретрит;
- III стадия — герпетический эндометрит, сальпингит или цистит.

Этиология

Возбудителями ГГ могут быть оба серотипа вируса простого герпеса — ВПГ-1 и ВПГ-2. В семействе герпес-вирусов ВПГ относится к группе альфа-вирусов (помимо них в семействе герпес-вирусов есть еще бета- и гамма-вирусы). Размер вирионов составляет в среднем 120—150 нм. Вирион состоит из 3 основных компонентов: нуклеоида, капсида, покрывающего нуклеоид, и липидосодержащей оболочки. Вирион содержит ДНК, белок, спермин, спермидин, липиды, гликопротеиды. Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 совпадают примерно на 50%. ДНК ВПГ размножается в ядре клетки-хозяина, при этом в ядре клетки образуются тельца-включения. При перемещении из ядра в цитоплазму вирус приобретает оболочку, состоящую из гликопротеинов и липидов.

Патогенез

ВПГ-2 попадает в организм человека преимущественно половым путем. Источником инфекции служит больной с клиническими проявлениями ГГ или носитель вируса без клинических проявлений, но только при условии репликации вируса (субклиническое течение инфекции). Передача вируса может происходить при любых видах контактов: генито-генитальных, орально-генитальных, генитально-оральных или орально-анальных. К числу других возможных путей заражения относятся трансплацентарный, бытовой, профессиональный и воздушно-капельный, но при ГГ они встречаются крайне редко.

ВПГ внедряется в организм через слизистые оболочки и кожу, а затем быстро захватывается сенсорными нервными окончаниями при помощи специальных вирусных рецепторов. После внедрения в аксон нерва вирус попадает в нервные ганглии, где сохраняется в латентном состоянии неопределенно долго, как правило, пожизненно.

При инфекции, вызванной ВПГ-1, обычно происходит поражение кожи открытых частей тела (лицо, конечности), слизистой оболочки глаз, полости рта, верхних дыхательных путей, а ВПГ-2 — кожи и слизистой оболочки половых органов. Вместе с тем строгой специфичности по локализации инфекционного процесса нет; в ряде исследований установлено, что в последнее время доля ВПГ-1 при поражении половых органов увеличилась с 20 до 40%.

ВПГ способен к латентному существованию с последующей реактивацией, которая и служит причиной развития реци-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 589

дивов заболевания или бессимптомного выделения возбудителя. ВПГ оказывает иммуносупрессивное действие и может служить причиной возникновения вторичного иммунодефицита. Тропность ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам объясняет полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции.

Клинические признаки и симптомы

ГГ характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках очагов поражения различной степени выраженности. Для **манифестной** формы характерно появление типичных герпетических элементов — пузырьков, эрозий, корочек. При **атипичной** (отечная и зудящая) форме очаг представлен глубокими рецидивирующими трещинами слизистой оболочки половых органов. **Абортивная** форма возникает у больных, ранее получавших противовирусную терапию или прошедших вакцинацию. Она характеризуется появлением пятен или папул, сопровождающихся зудом и обычно исчезающих через 1—3 сут. К **абортивным** формам ГГ относятся эритематозная, папулезная и пруриго-невротическая; все они характеризуются отсутствием везикулезных элементов. **Субклиническая** форма обычно выявляется при установлении половых контактов больных, страдающих инфекциями, передающимися половым путем, или супружеских пар с нарушением фертильности. Для этой формы характерно наличие минимально выраженных клинических проявлений или бессимптомное течение.

К наиболее частым симптомам относятся недомогание, головная боль, иногда субфебрильная температура тела, нарушение сна, нервозность. У женщин очаги поражения обычно располагаются на слизистой оболочке малых и больших половых губ, промежности, клитора, влагалища и шейки матки, на ягодицах; у мужчин — на головке полового члена, крайней плоти, венечной борозде, в области наружного отверстия уретры или внутри ее, в области промежности и ягодиц.

Первый эпизод первичного ГГ — истинное проявление первичной герпетической инфекции. Он возникает в отсутствие антител к ВПГ и может сопровождаться появлением характерных симптомов или протекать латентно (в 65% случаев). Длительность первого эпизода составляет до 3 нед с постепенным нарастанием выраженности клинических проявлений в течение первой недели. Заболевание характеризуется длительным выделением вируса, наличием очагов на половых органах и экстрагенитальных поражений, а также общими симптомами. К осложнениям, требующим госпитализации, относятся крестцовая радикулопатия, тяжелый асептический менингит или диссеминированная инфекция. К **первому эпизоду непервичной герпетической инфекции** относятся те случаи, когда симптомы заболевания появляются у лиц, у которых ранее уже выявлялись антитела к ВПГ. Выраженность их, как правило, менее интенсивна, чем при первом эпизоде первичной инфекции, однако провести дифференциальную диагностику между этими клиническими формами затруднительно, и при необходимости уточнения типа ГГ требуются лабораторные тесты. При **первом эпизоде вторичной герпетической инфекции** ВПГ-2 выявляется у лиц, у которых ранее определялись антитела к ВПГ-1, или наоборот. При **рецидивирующем ГГ** периодически активизируется латентная инфекция. Течение может быть бессимптомным; в этом случае постановка диагноза возможна только при использовании культуральных или типоспецифических серологических методов исследования. Тяжесть и длительность сохранения клинических проявлений при рецидиве ГГ менее выражена, чем при первичной форме. У 50% больных наблюдаются продромальные признаки: зуд, жжение, боль, дизурия, увеличение и болезненность лимфатических узлов. Инфекция, обусловленная ВПГ-2, характеризуется более ранним и частым развитием рецидивов, чем ВПГ-1.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 590

К факторам, способствующим возникновению или рецидивированию ГГ, относятся:
- снижение иммунологической реактивности;
- переохлаждение или перегрев организма;
- сопутствующие заболевания;
- некоторые психические и физиологические (половые контакты, менструация) состояния;
- медицинские манипуляции (аборты и введение внутриматочной спирали).

Бессимптомный ГГ характеризуется реактивацией ВПГ-инфекции без развития клинических признаков заболевания и наблюдается у пациентов с неполноценным специфическим противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом.

При наличии иммунитета к ВПГ-1 заражение ВПГ-2 происходит реже, чаще наблюдается бессимптомное течение; кроме того, снижается риск развития рецидивов и вероятность бессимптомного носительства. При заражении каким-либо штаммом ВПГ-2 реинфекции другими штаммами не происходит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании особенностей клинической картины и данных лабораторного исследования. В качестве биологического материала для проведения исследований используется содержимое везикул, смывы с тканей и органов, мазки-отпечатки, соскобы, биологические жидкости и секреты организма (кровь, слизь, моча, слезная и спинномозговая жидкости).

К **основным методам лабораторной диагностики** относятся:
- вирусологические:
  - — размножение и накопление вирусных частиц путем заражения клеточных культур, 12—13-дневных куриных эмбрионов, экспериментальных животных с последующим подтверждением и идентификацией типа ВПГ;
- молекулярно-генетические:
  - — полимеразная цепная реакция;
  - — ДНК-гибридизация;
- выявление антигенов ВПГ:
  - — радиоиммунный анализ;
  - — иммуноферментный анализ;
  - — иммунофлуоресцентная микроскопия;
- цитоморфологические:
  - — электронная микроскопия;
- регистрация иммунного ответа:
  - — выявление циркулирующих в сыворотке или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител (IgM, IgG, IgA) с помощью реакции связывания комплемента, реакции пассивной гемагглютинации, реакции нейтрализации, иммуноферментного анализа;
  - — оценка специфического клеточного иммунитета к ВПГ;
  - — кожные пробы;
- оценка иммунного статуса больных.

При бессимптомном течении рецидива ГГ на протяжении первых 4 сут исследование на ВПГ проводят ежедневно, затем — через 7—10 сут после окончания лечения.

При обнаружении у больного ГГ необходимо обследовать его половых партнеров и при выявлении у них признаков инфекции начать их лечение. Больным следует рекомендовать воздерживаться от половой жизни до исчезновения клинических проявлений. На этот период использование презервативов должно быть обязательным при всех формах сексуальных контактов. Партнеров следует информировать о возможности заражения ВПГ при субклиническом течении инфекции.

Дифференциальный диагноз

Необходимость в проведении дифференциального диагноза может возникать при атипичном или малосимптомном течении герпетической инфекции. Кроме того, затруднения могут возникать, когда клиническая картина других заболеваний, напоминающая таковую при ГГ, сопровождается выделением ВПГ из очагов высыпаний.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 591

Клинические проявления ГГ могут напоминать таковые при шанкроиде, сифилисе, а также других заболеваниях, сопровождающихся изъязвлением кожи аногенитальной области (чесотка, фиксированная эритема, болезни Крона, Бехчета, Дарье, стрептококковое импетиго, пузырчатка, пемфигоид, контактный дерматит).

Для начальной стадии **шанкроида** помимо образования болезненных эрозий и язв характерно появление округлых, а не полициклических эрозивно-язвенных элементов, отсутствие их сгруппированности, выраженная реакция паховых лимфатических узлов. Подтверждает диагноз мягкого шанкра обнаружение возбудителя (*Haemophilus ducrey*).

В первичном периоде **сифилиса** могут появляться множественные первичные аффекты (твердые шанкры), в отдельных случаях напоминающие проявления ГГ. Однако наличие пальпируемого уплотнения в основании элементов, отсутствие фазы везикуляции, регионарный склерадемит свойственны сифилису и не характерны для ГГ. Во вторичном периоде эрозивные папулы также могут быть похожими на герпетические высыпания, но данные серологических исследований подтверждают диагноз сифилиса.

Любое из других заболеваний, сопровождающихся изъязвлением кожи аногенитальной области (чесотка, фиксированная эритема, болезни Крона, Бехчета, Дарье, стрептококковое импетиго, пузырчатка, пемфигоид, контактный дерматит) может осложняться присоединением ГГ либо сопровождаться выделением ВПГ. В подобных случаях тщательно собранный анамнез и результаты лабораторных исследований (обнаружение акантолитических клеток, чесоточного зудня, микроскопическое исследование мазка, окрашенного по Граму, бактериологическое исследование и др.) способствуют постановке правильного диагноза.

Общие принципы лечения

Показания к лечению:

- тяжелое течение первичного ГГ;
- рецидивирующее течение ГГ;
- бессимптомное течение (при лабораторном подтверждении);
- поздние сроки беременности при наличии клинического эпизода ГГ (с целью профилактики инфицирования плода);
- профилактика рецидивов у больных с часто рецидивирующим ГГ.

Цели лечения:

- подавление репродукции ВПГ в период обострения;
- формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение для профилактики реактивации ВПГ в очагах;
- подавление самой возможности активации вируса путем блокирования его репликации.

Основными ЛС при ГГ служат специфические противовирусные препараты системного применения, интерфероны, индукторы интерферона, иммуномодуляторы. Наряду с системной терапией ГГ проводится местное лечение, но оно значительно менее эффективно.

Меры профилактики ГГ:

- адекватное специфическое лечение первого эпизода ГГ и клинико-серологическое наблюдение после лечения;
- использование супрессивной терапии с целью предупреждения развития рецидивов;
- вакцинация;
- исключение случайных половых контактов;
- использование презервативов и средств индивидуальной профилактики.

Фармакотерапия первого эпизода первичной герпетической инфекции, первого рецидива первичной герпатической инфекции и первого эпизода вторичной герпетической инфекции:

Ацикловир внутрь 200 мг 5 р/сут, или 400 мг 3 р/сут, или 400 мг 5 р/сут (при герпетическом проктите), 7—10 сут ***или***

Валацикловир внутрь 1000 мг 2 р/сут, 7—10 сут ***или***

Фамцикловир внутрь 250 мг 3 р/сут, 7—10 сут.

Согласно Европейскому руководству по лечению ИППП (2001 г.), длитель-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 592

ность терапии как первичных эпизодов, так и рецидивов ГГ составляет 5 сут.

Фармакотерапия рецидива герпетической инфекции:

Ацикловир внутрь 200 мг 5 р/сут, или 400 мг 3 р/сут, или 800 мг 2 р/сут, 5 сут ***или***

Валацикловир внутрь 500 мг 2 р/сут, 5 сут ***или***

Фамцикловир внутрь 125 мг 3 р/сут, 5 сут

+

Ацикловир, 5% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 5 р/сут с интервалом 4 ч и перерывом на ночь, 5 сут ***или***

Бромнафтохинон, 1% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 2—3 р/сут, 5 сут ***или***

Нитроксолин, 2,3% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 2—3 р/сут, 5 сут ***или***

Тромантадин, 1% мазь, нанести тонким слоем на пораженные участки 3 р/сут, 5 сут ***или***

Глицирризиновая кислота, спрей, на пораженные участки 5 р/сут, 5 сут.

При фармакотерапии ГГ у беременных назначение лечения обязательно при развитии диссеминированных форм герпетической инфекции; используется ацикловир в стандартных дозах.

Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо при наличии герпетических высыпаний (рецидивах) у матери за 1 мес до родов. В остальных случаях возможно родоразрешение естественным путем.

Фармакотерапия ГГ у новорожденных:

Ацикловир в/в капельно 10 мг/кг с интервалом 8 ч, 10—21 сут.

При фармакотерапии ГГ у детей в возрасте младше 2 лет ацикловир используют в дозе, составляющей $^1/_2$ от дозы у взрослых, у детей в возрасте старше 2 лет лечение проводят по схемам для взрослых.

При профилактике рецидивов ГГ супрессивную терапию проводят при высокой частоте возникновения рецидивов ГГ (> 6 в год). Кроме того, принимают во внимание качество жизни больного. Выбор препарата осуществляется исходя из стоимости лечения и удобства для больного. Достоверных различий в эффективности использования ацикловира, валацикловира и фамцикловира не выявлено. Минимальная длительность супрессивной терапии при частых рецидивах (> 6 в год) составляет 6 мес, после чего принимают решение о ее продлении. Наибольшая продолжительность супрессивной терапии не ограничена. Возможно применение более коротких курсов супрессивной терапии в периоды наибольшей вероятности возникновения рецидива ГГ (например, на период экзаменов, при резкой смене климата). В этих случаях длительность терапии может составлять 1 мес:

Ацикловир внутрь 400 мг 2 р/сут ***или***

Валацикловир внутрь 500 мг 1 р/сут (если частота развития рецидивов не превышает 10 в год) или 1000 мг 1 р/сут (если частота развития рецидивов превышает 10 в год) ***или***

Фамцикловир внутрь 250 мг 1 р/сут.

Оценка эффективности лечения

Уменьшение выраженности клинических проявлений, изменение титра специфических антител. Важным критерием эффективности терапии служит повышение качества жизни больных, т.е. снижение частоты развития и уменьшение степени тяжести рецидивов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение синтетических нуклеозидов обычно не приводит к развитию побочных эффектов и хорошо переносится больными. В редких случаях могут возникать нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) или ЦНС (головная боль, головокружение, неврологические расстройства), а также аллергические

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 593

реакции (сыпь, крапивница, кожный зуд).

К осложнениям супрессивной терапии относятся тромбоцитопении, гранулоцитопении; нарушения функции почек наблюдаются крайне редко.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованными считаются назначения препаратов, не обладающих достоверной активностью в отношении ВПГ. Необоснованным может быть и назначение препаратов, воздействующих на иммунную реактивность макроорганизма, если они не подвержены специальными исследованиями.

Прогноз

В целом аногенитальная герпетическая инфекция, обусловленная ВПГ 2-го типа, по сравнению с ВПГ 1-го типа, характеризуется большей частотой развития рецидивов. Факторами, определяющими прогноз, служат состояние иммунологической реактивности, наличие сопутствующих заболеваний, а также воздействие провоцирующих экзогенных факторов (УФ-облучение, резкая смена климата, стрессы). В некоторых наблюдениях показано наличие связи между инфицированием другими представителями семейства герпес-вирусов и тяжестью ГГ. Полного устранения ВПГ из организма достичь невозможно.

Литература

1. *Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медицинская книга, 1999.*
2. *Вялков А.И., Воробьев П.А. и соавт. Основы стандартизации в здравоохранении. М.: Ньюдиамед, 2002.*
3. *ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ. Методические материалы по диагностике, лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи: Протоколы ведения больных. 2001; 44—47.*
4. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Под ред. проф. К.К. Борисенко. Ассоциация САНАМ. М., 1998.*
5. *Исаков В.А., Чайцев В.Г. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. СПб.: Сотис, 2000.*
6. *Кубанова А.А., Кунцевич Л.Д., Аковбян В.А., Кисина В.И., Борщевская Р.П., Жукова Г.И. Особенности выявления заболеваний, передаваемых половым путем, у пациентов, обращающихся в кабинеты анонимной диагностики. Вестник дерматологии и венерологии, 1998; 3: 74—76.*
7. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Баранев Ю.И. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. М.: Триада-Х, 1999.*
8. *Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДпресс-информ, 2002.*
9. *Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999; 1 с.*
10. *Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. М., 2002.*
11. *Centers For Disease Control And Prevention (CDC). January 23, 1998; 47: RR-1.*
12. *Patel R., Barton S.E., Brown D. et al. European guideline for the management of genital herpes. International Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 34—39.*
13. *Wald A. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. М.: Медиа Сфера, 2002; 943—958.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 594

Фамцикловир

Наиболее распространенными вирусными заболеваниями кожи и слизистых оболочек являются герпес-вирусные инфекции (простой, генитальный и опоясывающий герпес). Лечение герпетической инфекции, особенно рецидивирующей, представляет значительные трудности. Основное место в лечении герпетической инфекции занимают аналоги нуклеозидов. Первым представителем этой группы, внедренным в клиническую практику, был ацикловир. Создание **фамцикловира** позволило преодолеть основной недостаток ацикловира — низкую биодоступность при пероральном приеме.

Фамцикловир представляют собой исходно неактивное соединение (пролекарство), которое в организме человека превращается в пенцикловир [4, 7]. Пенцикловир — синтетический аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанозина с активностью против герпетических вирусов, включая *Herpes simplex* (тип I и II), *Varicella zoster, Epstein Barr virus, Cytomegalovirus* [4], а также с частичным действием на вирус гепатита В [4]. Препарат блокирует синтез ДНК у размножающихся в клетке вирусов, не действуя на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. Противовирусное действие оказывают активные метаболиты — трифосфаты пенцикловира. Тимидинкиназа (дезоксигуанозинкиназа) в инфицированных вирусом клетках последовательно преобразует пенцикловир в монофосфат, дифосфат и трифосфат пенцикловира. Пенцикловир среди аналогов нуклеозидов имеет самое высокое сродство к тимидинкиназе вирусов (в 75—100 раз выше, чем у ацикловира) и поэтому отличается наивысшей избирательностью противогерпетического действия и невмешательством в биохимические процессы организма человека. Тимидинкиназа вирусов герпеса в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с пенцикловиром, поэтому фосфорилированный пенцикловир накапливается практически только в инфицированных клетках (в остальных клетках его содержание менее 1%). У этого препарата не отмечены цитотоксические, тератогенные и мутагенные свойства, влияние на репродуктивную функцию в исследованиях на животных. Клинические исследования у детей и беременных женщин не проводились. Пенцикловира трифосфат интерферирует в вирусную ДНК-полимеразу. ДНК-полимераза вирусов ошибочно включает трифосфат пенцикловира вместо естественного дезоксигуанозина трифосфата в концевые участки новых вирусных ДНК, вызывая обрыв цепи. Таким образом, процесс синтеза вирусных ДНК нарушается, формируется дефектная ДНК, что угнетает репликацию вирусов на любой стадии, и новые генерации вирусов не образуются [4, 7].

По некоторым данным, штаммы герпес-вирусов, устойчивые к ацикловиру, могут в ряде случаев быть чувствительными к фамцикловиру (его активной форме — пенцикловиру) [6]. Так, при исследовании ацикловир-резистентных штаммов вирусов простого герпеса пенцикловир был активен в отношении 3 из 9 штаммов вируса I типа и в отношении 1 из 2 штаммов вируса II типа [4]. При исследовании 8 ацикловир-резистентных штаммов вирусов опоясывающего герпеса, полученных от больных СПИДом, 1 из них сохранил высокую чувствительность к пенцикловиру [4]. При исследовании 6 ацикловир-резистентных штаммов 1 штамм с измененной ДНК-полимеразой был чувствителен к пенцикловиру [4].

Фамцикловир применяется перорально. Биодоступность фамцикловир-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 595

ра составляет 70—80%, в среднем 77%, что больше, чем у валацикловира (50—70%, в среднем 54%), и значительно больше, чем у ацикловира (15—30%, в среднем 20%) [4]. При биотрансформации первого прохождения фамцикловир переходит в пенцикловир. Время достижения максимальной концентрации фамцикловира — 0,75 ч, валацикловира — 1,5 ч, ацикловира — 1,5—2,5 ч. По сравнению с другими аналогами нуклеозидов активная форма фамцикловира — пенцикловир создает более высокую внутриклеточную концентрацию. Период полувыведения из клеток у пенцикловира (7—20 ч) значительно более длительный, чем у ацикловира (1 ч). Соотношение концентрации пенцикловира в клетках, пораженных вирусами, к концентрации в здоровых клетках составляет 16,95:1. Фамцикловир выводится из организма в основном с мочой, в форме своего предшественника пенцикловира [7].

Фамцикловир показан для лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес) и опоясывающего герпеса (в том числе у больных со сниженным иммунитетом), профилактики при рецидивирующем генитальном герпесе.

Эффективность фамцикловира доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Пероральное применение фамцикловира при генитальном герпесе в течение 5 дней в дозе 250 мг 3 р/день (при первом эпизоде) и 125 мг 2 р/день (при рецидиве) значительно ослабляет болевые ощущения и дискомфорт в зоне поражения, сокращает время обратного развития герпетических высыпаний на 1—2 дня, а также уменьшает период вирусовыделения [7]. В частности, в одном из российских исследований продемонстрирована 100-процентная клиническая эффективность 5-дневного курса фамцикловира у женщин с первичным генитальным герпесом [1].

Для больных с частыми (6 р/год или более) или тяжелыми рецидивами превентивная (супрессивная) терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. С профилактической целью фамцикловир применяется ежедневно в течение длительного времени. В частности, при рецидивирующем генитальном герпесе превентивная терапия проводится путем назначения фамцикловира по 250 мг 2 р/день, что соответствует эффективности ацикловира в дозе 200 мг 4 р/день. Меньшая кратность приема фамцикловира способствует соблюдению больными назначенного лечения. Эффективность подтверждена у пациентов, принимавших фамцикловир в течение 1 года или ацикловир — в течение 6 лет. Превентивная терапия генитального герпеса приводит к уменьшению частоты рецидивов в 70—80% случаев и улучшению качества жизни [2, 3, 5].

Побочные эффекты фамцикловира нетяжелые (головная боль, тошнота) и отмечаются крайне редко.

Таким образом, фамцикловир — высокоэффективный и безопасный противогерпетический препарат, предназначенный для приема внутрь и превосходящий по некоторым параметрам широко распространенный ацикловир. Фамцикловир выпускается фирмой Новартис Фарма под торговым названием **Фамвир**.

Литература

1. *Абашин В.Г., Карпищенко Ж.М., Берлев И.В. Опыт применения препарата Фамвир для лечения первичного генитального герпеса. 15—18.*
2. *Европейское руководство по лечению генитального герпеса. Int. J. Std and Aids. 2001; 12 (3): 4—39.*
3. *Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес. Инфекции и антимикробная терапия. 5 (3): 85—86.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 596

4. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002; 384 с.*
5. *Шуршалина А.В. Вирусные поражения эндометрия. Гинекология. 5 (6): 253—255.*
6. *Boyd M.R. et al. Penciclovir: a review. Antiviral Chemistry & Chemotherapy. 1993; 4: 10—13.*
7. *Perry C.M., Wagstaff A.J. Famcyclovir: review of the pharmacological properties and therapeutic efficacy in HSV. Drugs. 1995; 50: 396—415.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 597

Бактериальный вагиноз

Указатель описаний ЛС

Клиндамицин
Клиндацин 683
Метронидазол 717
Орнидазол
Тинидазол

Бактериальный вагиноз развивается вследствие замещения нормальной микрофлоры влагалища, в частности H_2O_2-продуцирующих лактобацилл, большим количеством облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides, Prevotella, Peptococcus, Mobiluncus, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis* и др.). Несмотря на то что заболевание нередко развивается у лиц, имеющих большое количество половых партнеров и практически не встречается у женщин, не живущих половой жизнью, оно не относится к группе ИППП. В данной главе рассматривается в связи с тем, что синдром часто встречается у больных ИППП.

Эпидемиология

Бактериальный вагиноз представляет собой распространенный клинический синдром женщин репродуктивного возраста, частота выявления которого в группе сексуально активных женщин достигает 60%.

Классификация

Отсутствует.

Этиология

Причины развития заболевания остаются неясными, однако существует целый ряд факторов, влияющих на состав микрофлоры влагалища.

Экзогенные факторы риска развития бактериального вагиноза:

- терапия антибиотиками, цитостатиками, ГКС, противовирусными и противогрибковыми ЛС, лучевая терапия;
- частое промывание влагалища;
- пороки развития или анатомические дефекты после разрывов в родах, хирургических вмешательств, лучевой терапии;
- инородные тела во влагалище, матке (наличие в течение длительного времени влагалищных тампонов или диафрагм, внутриматочных спиралей и др.);
- использование спермицидов.

Эндогенные факторы риска развития бактериального вагиноза:

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 598

- гормональные изменения при половом созревании, беременности, после родов и абортов;
- нарушения местного иммунитета, снижение количества H_2O_2-продуцирующих лактобацилл и концентрации H_2O_2, попадание патогенных микроорганизмов из ЖКТ.

Патогенез

Под влиянием неблагоприятных факторов происходит нарушение состава микрофлоры влагалища. Уменьшение количества лактобактерий приводит к снижению концентрации молочной кислоты и увеличению pH.

Анаэробные микроорганизмы адгезируются на наружной мембране эпителиальных клеток влагалища, что ведет к образованию «ключевых клеток» и в совокупности с транссудацией становится причиной появления выделений из влагалища.

Анаэробные микроорганизмы продуцируют аминокислоты, которые расщепляются до летучих аминов. Их образование служит причиной появления неприятного запаха выделений.

Клинические признаки и симптомы

Основные симптомы:

- гомогенные выделения из половых путей, часто с неприятным запахом, особенно после полового акта или во время и после менструации. При прогрессирующем течении заболевания выделения могут приобретать желтовато-зеленоватую окраску, становиться более густыми и равномерно распределяться по стенкам влагалища;
- в 20—30% случаев отмечаются зуд и жжение в области наружных половых органов, дизурия, диспареуния.

По данным исследований, у 24—32% женщин отмечается бессимптомное течение бактериального вагиноза.

Бактериальный вагиноз может быть причиной неблагоприятных исходов беременности. Кроме того, микроорганизмы, количество которых возрастает при бактериальном вагинозе, нередко становятся возбудителями инфекционных осложнений после родов или кесарева сечения, а также воспалительных заболеваний органов малого таза.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают при наличии не менее 3 из указанных признаков**:**

- гомогенные выделения, покрывающие слизистую оболочку влагалища и вульвы;
- pH влагалищного экссудата > 4,5;
- положительный аминотест (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле влагалищного отделяемого с 10% гидроксидом калия в равных пропорциях);
- обнаружение «ключевых» клеток в нативном препарате отделяемого из влагалища.

Проведение бактериологического исследования для выявления *G. vaginalis*, а также полимеразной цепной реакции не рекомендуется, поскольку данный возбудитель часто обнаруживается у здоровых женщин. Бактериологическое исследование проводят для определения видового и количественного состава факультативно-анаэробной микрофлоры влагалища.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами.

Общие принципы лечения

ЛС выбора служат антибиотики из группы нитроимидазолов и линкозамидов, активные в отношении анаэробной микрофлоры:

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 599

Клиндамицин, 2% крем, интравагинально 5,0 г (в аппликаторе) или влагалищные суппозитории 100 мг 1 р/сут на ночь, 6 сут ***или***
Метронидазол, 0,75% гель, интравагинально 5,0 г 1 р/сут на ночь, 5 сут.

Альтернативные ЛС:

Клиндамицин внутрь по 300 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Метронидазол внутрь 2,0 г однократно или по 500 мг 2 р/сут, 7 сут ***или***
Орнидазол внутрь по 500 мг 2 р/сут, 5 сут ***или***
Тинидазол внутрь 2,0 г однократно.

У беременных (не ранее II триместра; лечение проводится с участием акушеров-гинекологов):

Клиндамицин, 2% крем, интравагинально 5,0 г 1 р/сут на ночь, 3 сут ***или***
Метронидазол, 0,75% гель, интравагинально 5,0 г 2 р/сут, 5 сут ***или***
Метронидазол внутрь по 500 мг 2 р/сут, 7 сут.

Во избежание развития тяжелых побочных реакций больных следует предупреждать о необходимости исключить прием алкоголя и алкогольсодержащих продуктов на время терапии метронидазолом и в течение 24 ч после ее окончания.

Клиндамицин-крем изготовлен на масляной основе и может повредить структуру латексных презервативов и диафрагм.

При наличии указаний на аллергию к метронидазолу в анамнезе следует использовать клиндамицин.

Целесообразно проведение обследования и лечение половых партнеров, поскольку наличие бактериального вагиноза служит фактором риска развития баланопостита и уретрита.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит исчезновение клинических проявлений заболевания. В отсутствие симптомов заболевания дальнейшее наблюдение не требуется. У больных с частыми рецидивами необходимо дополнительное обследование для выявления причин рецидивирования (гормональные нарушения и т.д.).

Учитывая неблагоприятное влияние бактериального вагиноза на исход беременности, рекомендуется проводить контрольное обследование через 1 мес после окончания терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Развитие кандидозной суперинфекции.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение ЛС, обладающих низкой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов.

Необоснованное использование ЛС, воздействующих на иммунологическую реактивность макроорганизма.

Прогноз

При своевременном выявлении и адекватности лечения прогноз благоприятный.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб., 2001; 363 с.*
3. *Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Медпресс, 2000; 216—226.*
4. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
5. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
6. *Hillier S.L. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169: 455—459.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 600

Оценка эффективности терапии Клиндацином (клиндамицин, ОАО «Акрихин») бактериального вагиноза и неспецифического вагинита[1]

Заболевания урогенитальной системы являются актуальной медико-социальной проблемой дерматовенерологии и гинекологии в связи с их широким распространением в популяции и неблагоприятным влиянием на репродуктивную функцию женщин. В структуре гинекологической патологии ведущее место занимают бактериальный вагиноз (БВ) и неспецифический вагинит (НВ), частота выявления которых, по разным литературным источникам, колеблется от 12 до 80% в зависимости от контингента обследованных женщин [1, 2].

Исследования многих авторов свидетельствуют не только об отсутствии тенденции к снижению частоты обсуждаемых заболеваний, но и о росте показателей заболеваемости бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом, особенно в группах повышенного риска (беременные, пациентки с экстрагенитальной патологией и др.) [3, 4].

К настоящему времени установлено, что нормальная бактериальная микрофлора урогенитальной системы является одним из основных звеньев антиинфекционной резистентности макроорганизма, препятствующим инвазии патогенных микроорганизмов. Половые пути женщины представляют собой экологическую нишу, каждый биотоп которой характеризуется специфической популяцией микроорганизмов. Микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста включает в себя грамположительные и грамотрицательные (аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные) микроорганизмы. Общее количество бактерий микроценоза влагалища составляет 106—108 КОЕ/мл, при этом 95—98% всех микроорганизмов представлено лактобациллами (*Lactobacillus* spp.). В настоящее время насчитывается более 10 видов лактобацилл, среди которых 96% — перекись-продуцирующие и 4% — не вырабатывающие перекись лактобациллы. Именно перекись-продуцирующим лактобактериям принадлежит ведущая роль в поддержании показателей нормоценоза вагинального биотопа: при взаимодействии с пероксидазой из цервикальной слизи и галоидными соединениями эти микроорганизмы ингибируют адгезию и колонизацию многих видов бактерий, в частности *G. vaginalis*, *Candida albicans*, *Mobiluncus* spp. и анаэробов [5, 6].

Бактериальный вагиноз, в соответствии с современными представлениями, является общим инфекционным невоспалительным синдромом полимикробной этиологии, связанным с дисбиозом влагалищного биотопа, который характеризуется резким увеличением облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и снижением или полным исчезновением лактобактерий, особенно перекись-продуцирующих.

По данным различных авторов, в патогенезе БВ важное значение имеют гормональные нарушения, сексуальная активность, нарушение половой и личной гигиены и некоторые другие факторы. Высокая частота сочетанной патологии

[1] Подготовлено на основе материалов (О.И. Линева, М.Е. Шляпников. Самарский государственный медицинский университет. Институт последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии).

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 601

ряду исследователей позволила представить бактериальный вагиноз как единый дисбиотический процесс, который характеризуется высокой степенью однородности микробного пейзажа кишечника и влагалища [1, 7].

Первичным патогенетическим проявлением бактериального вагиноза является резкое снижение количества лактофлоры вплоть до полного исчезновения, а оставшиеся лактобактерии (как правило, анаэробного происхождения) не обладают способностью продуцировать перекись водорода. На этом фоне резко повышается уровень облигатных анаэробов, при этом общее количество микроорганизмов во влагалище достигает 10^{10}—10^{11} КОЕ/мл. Таким образом, при нарушении микроэкологии генитального тракта создаются и поддерживаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности во влагалище, что способствует адгезии и колонизации влагалища патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами и вирусами.

Другое распространенное заболевание половой системы женщин — неспецифический вагинит (НВ) характеризуется изменением соотношения строгих анаэробов к аэробам (1,6:1,0), при этом происходит замещение анаэробных видов лактобацилл на аэробные. Кроме этого, увеличивается количественное содержание видов микроорганизмов, выделяемых у женщин с НВ, с преобладанием аэробного компонента, при этом главным образом выделяются представители семейства *Enterobacteriaceae (E. coli)*, *Klebsiella*, *Enterobacterium*, *S. aureus*, реже — β-гемолитические стрептококки группы В. В то же время наряду с аэробными представителями часто выделяются и неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus*, *Propionibacterium*). Степень нарушения микроценоза может быть различной и касаться как видового состава ассоциантов, так и количественного содержания каждого вида микроорганизма. Вытеснение одним условно патогенным видом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической картины вагинита с выраженной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления [8, 9].

Многочисленными исследованиями установлено, что постоянное наличие в нижних отделах мочеполовых органов условно-патогенных микроорганизмов в высоких концентрациях является фактором риска развития акушерско-гинекологических осложнений. Известно, что определенные условно-патогенные микроорганизмы, в частности *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *S. haemolyticus*, *S. aureus* и др., могут продуцировать различные ферменты, наибольшее значение из которых имеют протеазы, разрушающие определенные типы коллагена плодных оболочек. Облигатные анаэробные бактерии, в свою очередь, способны вырабатывать ряд цитотоксических субстанций. Таким образом, бактериальный вагиноз и неспецифический вагинит могут являться факторами, способствующими неблагоприятному исходу беременности, инфицированию плодного яйца, многоводию, раннему разрыву плодного пузыря, недоношенности и преждевременным родам. Кроме того, микроорганизмы, которые обнаруживаются в повышенных концентрациях при бактериальном вагинозе и неспецифическом вагините, нередко выделяются при послеродовых и послеоперационных осложнениях (эндометрите, раневой инфекции, перитоните, сепсисе) [10, 11].

Различные представители бактериальной условно-патогенной микрофлоры имеют значение в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза, особенно после таких инвазивных гинекологических процедур, как биопсия, эндометрия, гистероэктомия, гистеросальпингография, введение внутриматочных контрацептивов, кесарево сечение и др.

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что при различных нарушениях вагинального микроценоза, наблюдающихся при бактериальном вагинозе и неспецифическом вагините и приводящих к снижению редоксипотенциала и возник-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 602

новению локальной гипоксии тканей, создаются благоприятные условия для колонизации мочеполовых органов возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и клинической манифестации скрыто протекающей вирусной инфекции. Особого внимания заслуживают публикации о патогенетической взаимосвязи нитрозаминов, являющихся продуктами метаболизма облигатных анаэробов и, по данным ряда авторов, кофакторами канцерогенеза, с неопластическими процессами шейки матки [5, 7, 11].

Таким образом, в связи с высокой частотой заболеваемости бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом и их неоспоримой ролью в развитии патологических процессов урогенитальной системы актуальной проблемой является оптимизация существующих схем их терапии.

На протяжении многих лет для лечения неспецифических вагинитов использовались различные химические соединения, такие, как борная и молочная кислота, фурацилин, риванол, крем с содержанием серы для местного применения и др. Однако многочисленными исследованиями установлено, что санация влагалища с помощью антисептических средств подавляет рост как патогенных микроорганизмов, так и представителей нормальной микрофлоры [11, 12].

Учитывая ведущую этиологическую роль облигатно-анаэробных бактерий при бактериальном вагинозе, в настоящее время средствами выбора для терапии данного заболевания являются препараты с антианаэробной активностью — метронидазол и клиндамицин.

Результаты исследований эффективности клиндамицина — хлорированного производного линкомицина, обладающего выраженным антианаэробным действием, показали, что у 91% пациенток с бактериальным вагинозом наблюдалось клиническое выздоровление [13]. Согласно данным контролируемых рандомизированных исследований, не выявлено статистически значимых различий в частоте излечения бактериального вагиноза на фоне перорального и влагалищного применения клиндамицина [14], однако в связи со значительным числом нежелательных побочных реакций при пероральном применении препарата (псевдомембранозный колит, диарея, аллергические реакции и др.) многие клиницисты отдают предпочтение интравагинальному пути введения клиндамицина, который позволяет значительно уменьшить курсовую дозу и избежать системного воздействия на организм, что делает возможным назначать препараты беременным, за исключением 1-го триместра беременности и периода лактации.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появилась новая форма клиндамицина в виде вагинального крема — **Клиндацин** (ОАО «Акрихин», Россия). Препарат оказывает бактериостатическое, а в высоких дозах и бактерицидное действие на чувствительные штаммы микроорганизмов, нарушает внутриклеточный синтез белка на ранних стадиях развития бактерий путем связывания с 50 S-субъединицей рибосом. Отличительной особенностью Клиндацина являются включенные в основу препарата полиэтиленоксиды (ПЭО), оказывающие мощное дегидратирующее действие за счет ПЭО с высокой молекулярной массой и выраженной гидрофильностью, что позволяет рассматривать действие основы препарата как один из механизмов противовоспалительного эффекта, обусловленного уменьшением тканевого отека слизистой оболочки влагалища при неспецифическом вагините.

С целью оценки эффективности и безопасности локального применения Клиндацина в качестве препарата для монотерапии бактериального вагиноза и неспецифического вагинита было проведено клиническое исследование, в которое было включено 60 пациенток с бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом.

Перед включением пациенток в исследование проводилось изучение анамнеза (демографические данные, сведения о сопутствующих заболеваниях и о сопутст-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 603

вующей терапии), физикальное обследование (наружный осмотр аногенитальной области, бимануальное гинекологическое исследование, обследование с помощью гинекологического зеркала Куско), получение клинического материала из уретры, боковых и заднего сводов влагалища, цервикального канала и прямой кишки для лабораторного исследования. Лабораторное исследование включало в себя: проведение аминотеста и pH-метрию влагалищного экссудата, микроскопическое исследование клинического материала из уретры, боковых и заднего сводов влагалища, цервикального канала и прямой кишки (U, C, R, V); идентификация *C. trachomatis* (проводилась методами прямой иммунофлуоресценции и ПЦР), серологическое исследование на сифилис и ВИЧ.

1-ю группу исследования составили 30 пациенток с бактериальным вагинозом. Верификация диагноза осуществлялась на основании критериев Amsel:

- гомогенные выделения беловато-серого цвета, равномерно адгезированные на слизистой оболочке вульвы и влагалища, часто имеющие неприятный запах;
- значение pH влагалищного экссудата > 4,5;
- положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле влагалищного отделяемого с 10% раствором KOH в равных пропорциях);
- результаты микроскопической оценки микроценоза влагалища (массивное количество микрофлоры с преобладанием морфотипов строгих анаэробов и *Gardnerella vaginalis*; полное отсутствие либо единичное присутствие морфотипов лактобацилл; наличие «ключевых» клеток (эпителиальных клеток влагалища, на поверхности которых адгезирована грамвариабельная кокобациллярная микрофлора); отсутствие лейкоцитарной реакции).

2-ю группу исследования составили 30 пациенток с неспецифическим вагинитом, у которых при микробиологическом исследовании вагинального экссудата были обнаружены представители семейства *Enterobacteriaceae (E. coli)* — 12 пациенток, *Klebsiella* — 5 пациенток, Enterobacterium — 5 пациенток, *S. aureus* — 2 пациентки, β-гемолитические стрептококки группы B — 7 пациенток. Количественные показатели условно-патогенных микроорганизмов колебались в пределах 10^9—10^{11} КОЕ/мл. Наряду с вышеупомянутыми аэробными микроорганизмами у 14 пациенток 2-й группы были выделены неспорообразующие анаэробы *(Bacteroides* spp., *Peptococcus, Peptostreptococcus).*

Препарат Клиндацин назначался интравагинально 1 р/сут с интервалом 24 ч в течение 6 дней.

Оценка клинической и лабораторной эффективности проводилась через 1,4 нед и 6 мес после окончания терапии. Полученные в ходе настоящего исследования результаты представлены в **таблицах 1** и **2.**

Таким образом, в ходе настоящего исследования клиническая эффективность терапии бактериального вагиноза препаратом Клиндацин составила 93,3%, лабораторная — 90,0%. У 2 пациенток (6,7%) на фоне приема препарата Клиндацин зарегистрировано нежелательное явление умеренной интенсивности (вульвовагинальный кандидоз), имеющее вероятную связь с терапией исследуемым препаратом. У 3 (10,0%) пациенток вульвовагинальный кандидоз развился через 1 мес после отмены исследуемого препарата. Рецидив бактериального вагиноза зарегистрирован у 1 (3,3%) пациентки через 1 мес после окончания терапии, у 3 (10,0%) — через 6 мес.

Клиническая эффективность терапии неспецифического вагинита отмечена в 80,0% наблюдений. Полная эрадикация условно-патогенных микроорганизмов отмечена у 18 (60,0%) пациенток. У 8 из 12 пациенток отмечено снижение количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов (10^2—10^5 КОЕ/мл), что позволило достигнуть клинической эффективности проводимой терапии. У 2 (6,7%) пациен-

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 604

Таблица 1. Эффективность лечения бактериального вагиноза

Критерии	До лечения		Через 1 нед		Через 1 мес		Через 6 мес	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Субъективно:								
• вагинальные выделения	28	93,3	4	13,3	4	13,3	3	10,0
• зуд и/или жжение	12	40,0	3	10,0	1	3,3	2	6,7
• диспареуния	11	36,7	1	3,3	2	6,7	2	6,7
pH-метрия:								
> 4,5	27	90,0	2	6,7	2	6,7	4	13,3
< 4,5	3	10,0	28	93,3	28	93,3	26	86,7
Аминотест:								
• положительный	26	86,7	1	3,3	1	3,3	4	13,3
• отрицательный	4	13,3	29	96,7	29	96,7	26	86,7
«Ключевые клетки»	29	96,7	3	10,0	1	3,3	4	13,3
G. vaginalis	26	86,7	1	6,7	1	3,3	2	6,7
Mobiluncus	12	40,0	—	—	1	3,3	2	6,7
Leptotrix	2	6,7	—	—	—	—	1	3,3

Таблица 2. Эффективность лечения неспецифического вагинита

Критерии	До лечения		Через 1 нед		Через 1 мес		Через 6 мес	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Субъективно:								
• вагинальные выделения	27	90,0	6	20,0	2	6,7	3	10,0
• зуд и/или жжение	18	60,0	4	13,3	3	10,0	3	10,0
• диспареуния	17	56,7	4	13,3	2	6,7	2	6,7
E. coli	12	40,0	4	13,3	2	6,7	3	10,0
Klebsiella	5	16,7	2	6,7	1	3,3	2	6,7
Enterobacterium	5	16,7	2	6,7	1	3,3	1	3,3
S. aureus	2	6,7	1	3,3	1	3,3	—	—
Streptococcus B	7	23,3	3	10,0	—	—	—	—

ток 2-й группы в ходе терапии отмечено развитие кандидозного вульвовагинита. Рецидив неспецифического вульвовагинита в течение 6 мес после окончания терапии отмечен у 3 (10,0%) пациенток.

Резюмируя вышеизложенное, можно рекомендовать Клиндацин (ОАО «Акрихин», Россия) в качестве монотерапии для терапии бактериального вагиноза и неспецифического вагинита как препарат, показавший высокую эффективность, низкую частоту развития побочных эффектов и удобство в применении.

Литература

1. *Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева-Люкс, 2001; 364 с.*
2. *Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999; 80 с.*
3. *Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение). Автореф. дис. … к.м.н. М., 1996; 17 с.*
4. *Сапрыкина О.А. Состояние местного иммунитета и его коррекция у боль-*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 605

ных с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией. Автореф. … к.м.н. М., 1994; 22 с.

5. *Hawes S.E., Hiller S.L., Benedetti J. et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. J. Infect. Dis. 1996; 174: 1058—1063.*
6. *Klebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Walterdorph A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H_2O_2-geneerating Lactobacilli. J. Infect. Dis. 1991; 169: 94—109.*
7. *Кондулукова И.А., Балмасова И.П., Билев А.Е. Антибактериальная терапия инфекционной патологии репродуктивной системы женщины. Самара, 1999; 118—123.*
8. *Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. Клин. микробиол. и антимикроб. тер. 2000; 2 (17): 12—14.*
9. *Swedberg J.A., Petravage J.B. Vulvovaginitis: diagnosis and management. Compr. Ther. 1991, Sep; 17 (9): 17—21.*
10. *Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Amer. J. Med. 1983; 74 (1): 14—22.*
11. *Eschenbach D.A. History and riview of bacterial vagonosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169 (2/2): 441—445.*
12. *Sparks J.M. Vaginitis. J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol. 1991; 36 (10): 745—752.*
13. *Sobel J.D. Deaguamative inflammatory vaginitis — a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171: 1215—1220.*
14. *Paavonen J., Mangioni C., Martin M.A., Wajszczuk C.P. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. Obstetrics & Gynecology 2000; 96 (2): 256—260.*

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 606

Кандидоз гениталий

Указатель описаний ЛС

Изоконазол 662
Итраконазол 675
Орунит 724
Румикоз 743
Клотримазол 685
Кандид 677
Кандид В6 677
Натамицин
Пимафуцин 730
Флуконазол 770
Медофлюкон 703
Эконазол

Кандидоз гениталий представляет собой инфекционное заболевание мочеполовой системы, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Особенностью данного заболевания является длительное течение и склонность к рецидивированию. К наиболее частым формам кандидоза гениталий у женщин относится вульвовагинит, у мужчин — баланопостит.

Эпидемиология

По данным различных авторов, на долю кандидозного вульвовагинита приходится от 35 до 50% всех случаев инфекционного вульвовагинита.

У 75% женщин на протяжении жизни возникает, по меньшей мере, 1 эпизод кандидоза гениталий, у 40—45% — 2 и более. Примерно в 5% случаев развивается рецидивирующий кандидоз (4 и более рецидива в течение года).

Классификация

По МКБ-10:

- кандидоз вульвы и влагалища;
- кандидоз других урогенитальных локализаций (баланит, уретрит).

В повседневной клинической практике для решения вопроса о тактике ведения больных целесообразно использовать **клиническую классификацию**:

- первичный кандидоз гениталий;
- рецидивирующий кандидоз гениталий (4 и более рецидива в год).

Этиология

Возбудителем служат дрожжеподобные грибы рода *Candida* (в 80—90% случаев *C. albicans*, в 5—10% — *Torulopsis glabrata*). На долю других видов (*C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*) приходится 5—6% случаев заболевания. Дрожжеподобные грибы представляют собой аспорогенные одноклеточные организмы овальной формы с пяти- или шестислойной клеточной стенкой. Псевдомицелиальные формы гриба имеют перфоративный орган, оказывающий выраженное

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 607

повреждающее действие на клетки макроорганизма. Размножение происходит путем почкования; при этом помимо бластоспор образуется псевдомицелий, который рассматривается как важный родовой признак грибов *Candida*.

Дрожжеподобные грибы устойчивы к факторам внешней среды (погибают после кипячения в течение нескольких минут, либо обработки 2—5% р-ром формалина или хлорамина).

Грибы рода *Candida* обладают различной вирулентностью, способны образовывать фильтрующие формы, представляющие собой активные аллергены. *C. albicans* выявляется у здоровых женщин, однако при изменении микробиоценоза влагалища и нарушении барьерных механизмов местного иммунитета может приобретать патогенные свойства.

К **факторам риска** развития кандидоза гениталий относятся длительная терапия антибиотиками, гормональными ЛС, использование иммунодепрессантов, лучевая терапия, тяжелые инфекционные заболевания, беременность, заболевания ЖКТ и эндокринной системы, в частности сахарный диабет.

Патогенез

Под действием неблагоприятных факторов происходит адгезия и рост грибов *Candida* на поверхностном слое слизистой оболочки влагалища с дальнейшей инвазией в эпителий, разрушением эпителиальной клетки и гематогенной диссеминацией возбудителя, которая приводит к появлению вторичных очагов в различных органах и тканях. При размножении элементов гриба (бластоспор) формируются нитчатые формы (псевдомицелий). Грибы продуцируют эндотоксин, протеолитические и сахаролитические ферменты, образование которых служит причиной возникновения интенсивного зуда. Генерализации процесса способствует незрелость или нарушение механизмов клеточного и гуморального иммунитета.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы кандидоза гениталий у женщин (вульвовагинит):

- густые, белые, творожистые, иногда жидкие, сливкообразные выделения из влагалища;
- зуд в области вульвы и влагалища;
- гиперемия, отечность и сухость слизистой оболочки вульвы и влагалища, иногда мелкие пузырьки, эрозии и трещины;
- у части больных наблюдается диспареуния, дизурия.

Бессимптомное носительство отмечается у 15—20% женщин в репродуктивном и пременопаузальном периоде. Также следует учитывать, что при наличии клинических симптомов кандидоза результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными. Обнаружение грибов *Candida* не служит основанием для назначения лечения в отсутствие клинических симптомов кандидоза.

Симптомы кандидоза гениталий у мужчин (баланит, баланопостит):

- умеренный зуд и жжение в области наружных половых органов;
- отечность, гиперемия, поверхностное шелушение, белесоватый налет на головке полового члена и на внутреннем листке крайней плоти;
- в ряде случаев на коже головки полового члена и крайней плоти могут появляться папулы, превращающиеся в поверхностные пустулы и пузырьки, а затем в характерные округлые эрозии и трещины, при хроническом течении ведущие к сужению крайней плоти и образованию фимоза. Образование эрозий чаще всего происходит на соприкасающихся участках кожи головки полового члена и внутреннего листка препуциального мешка.

Нередко кандидоз гениталий сочетается с кандидозом мочевыводящей системы; при этом могут возникать уретрит или цистит.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 608

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании особенностей клинической картины и результатов лабораторных методов.

Лабораторные исследования:

- микроскопическое исследование нативного или окрашенного по Граму препарата позволяет не только выявить наличие *Candida* с преобладанием вегетирующих форм гриба (мицелия и почкующихся дрожжевых клеток), но и оценить состав микрофлоры влагалища (патогенных и условно-патогенных микроорганизмов) и выраженность лейкоцитарной реакции;
- бактериологическое исследование позволяет определить видовую принадлежность выделенной культуры гриба и сопутствующих микроорганизмов, а также оценить лекарственную чувствительность. Диагностически значимым служит рост колоний грибов > 104 КОЕ/мл.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят со специфическими урогенитальными инфекциями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами, а также инфекционными заболеваниями вирусной этиологии (генитальный герпес) на основании клинико-лабораторных критериев.

Общие принципы лечения

ЛС выбора служат препараты с противогрибковой активностью из группы имидазолов и триазолов.

При первичном эпизоде кандидоза гениталий у женщин основные ЛС:

Изоконазол интравагинально 600 мг (вагинальный шарик) однократно на ночь ***или***

Клотримазол интравагинально 200 мг (вагинальная таблетка) на ночь, 3 сут или 1% крем, интравагинально 5 г, 6 сут.

Альтернативные ЛС:

Натамицин интравагинально 150 мг (вагинальная таблетка) 1 р/сут, 3—6 сут ***или***

Флуконазол внутрь 150 мг однократно ***или***

Эконазол интравагинально 150 мг (вагинальная свеча) 1 р/сут, 3 сут.

При кандидозе гениталий у мужчин:

Клотримазол, 1% крем, на очаги поражения (тонким слоем) 2 р/сут, 14 сут ***или***

Флуконазол внутрь 150 мг однократно.

При рецидивирующем кандидозе вульвы и влагалища:

Итраконазол внутрь 200 мг, 1 сут в течение 3 сут ***или***

Флуконазол внутрь 150 мг однократно.

При кандидозе вульвы и влагалища у беременных:

Изоконазол интравагинально 600 мг (вагинальный шарик) однократно на ночь ***или***

Клотримазол интравагинально 200 мг (вагинальная таблетка) на ночь или 1% крем, интравагинально 5 г, не более 7 сут ***или***

Натамицин интравагинально 150 мг (вагинальная таблетка) 1 р/сут, 6 сут ***или***

Эконазол интравагинально 150 мг (вагинальная свеча) 1 р/сут, 3 сут.

При урогенитальном кандидозе у детей:

Флуконазол внутрь 1—2 мг/кг однократно ***или***

Пимафуцин-крем на очаговое поражение 2 р/сут в течение 14 дней.

Кремы и свечи для местного применения изготовлены на масляной основе и могут повредить структуру латексных презервативов и диафрагм.

В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется использование презервативов во время половых контактов.

При неэффективности лечения рекомендуется повторное использование одного из альтернативных ЛС.

41_GLAVA_2_ALG.qxd 08.02.05 13:21 Page 609

При частом рецидивировании необходимо комплексное обследование другими специалистами (эндокринолог, гастроэнтеролог и др.).

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится через 7—10 сут после завершения терапии. Критериями излечения служат исчезновение симптомов заболевания и отрицательные результаты микробиологического исследования.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно развитие аллергических реакций.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение ЛС с низкой противогрибковой активностью.

Прогноз

Благоприятный.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. материалы. М., 1988.*
2. *Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза. Гинекология, 2001; 3 (6).*
3. *European Std Guidelines. Internat. Journal of Std and Aids 2001; 12 (3): 1—101.*
4. *Gubbins P.O., Piscitelli S.C., Danziger L.H. Candida urinary tract infections: A comprehensive review of their diagnosis and management. Pharmacotherapy 1993; 13: 110—127.*
5. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDS, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
6. *Zdolsek B., Hellberg D., Froman et al. Vaginal microbiological flora and sexually transmitted diseases in women with recurrent or current vulvovaginal candidiasis. Dept of Obstetris and Gynecology. Motala Hospital Infection 1995; 23 (2): 81—84.*

KFO_01.qxd 04.02.05 16:12 Page 610

Профилактика и лечение инфекций при ожогах, пролежнях и трофических язвах с помощью современных перевязочных средств

Указатель описаний ЛС

Антисептики, дезинфицирующие и антимикробные ЛС для местного применения

Аминитрозол
Аминитрозол/метилурацил/масло облепиховое
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат
Мирамистин 720
Бигуанида полигексанид
Борная кислота
Гиалуронат цинка
Куриозин 687
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин/метилурацил
N-(5-Диэтиламинопентил-2)-22'-(5''-нитрофурил-2'')-винилхинолинкарбоксамид
Кальция глюконат/мафенид/натрия альгинат/фенозановая кислота
Кальция глюконат/натрия альгинат/нитрофурал
Мафенид
Натрия гипохлорит
Нитрофурал
Повидон-йод
Повидон-йод/калия йодид
Сульфадиазин серебра
Сильведерм 746
Сульфаниламид/аминитрозол
Сульфатиазол серебра
Аргосульфан 629
Хлорамфеникол/метилурацил
Хлорамфеникол/метилурацил/сульфадиметоксин/тримекаин
Хлоргексидин

«Для достижения хирургического счастья необходимо… не только сделать операцию искусно, но также предотвратить возможные осложнения».
Н.И. Пирогов

Традиционная стратегия профилактики и лечения инфекционных осложнений в стационарах в основном базируется на широком использовании системной антибактериальной терапии. Несомненно, внедрение в клиническую практику новых групп антибактериальных препаратов позволяет врачам расширять объем оперативных вмешательств, более смело выполнять операции у больных с множеством сопутствующих заболеваний. Однако частота развития послеоперационных инфекционных осложнений даже при плановых оперативных вмешательствах составляет в среднем по стране 6,5%.

Летальность в этой группе больных достигает 12% после выполнения плановых операций и 27% — после экстренных вмешательств, что во многих случаях обусловлено снижением активности традиционных антибактериальных препаратов вследствие распространения резистентных микроорганизмов, недостаточной способностью антибиотика проникать в ткани гнойного очага. Следует учитывать также и временной фактор — лечение больных с термическими поражениями, трофическими язвами, пролежнями в стационарах продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев.

Постоянную угрозу реинфицирования раневой поверхности госпитальными микроорганизмами в течение столь длительного периода пребывания больного в стационаре невозможно сдерживать только системной антибактериальной терапией.

Наиболее перспективный выход из сложившейся ситуации виден в активном внедрении в каждый стационар новых антисептиков, новых перевязочных средств, позволяющих не только предупреждать развитие инфекционного процесса в ране, но и быть постоянным барьером на пути распространения внутрибольничной инфекции.

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 611

Указатель описаний ЛС

Комбинированные средства, содержащие антисептики и анестетики

Полимерный гидрогель/броманилиддиэтиламинопропановой кислоты гидрохлорид/бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат

Полимерный гидрогель/броманилиддиэтиламинопропановой кислоты гидрохлорид/повидон/йод

ЛС, содержащие ферменты

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат/ультрализин

Гелевин/гидроксиметилхиноксилиндиоксид/террилитин

Гелевин/гидроксиметилхиноксилиндиоксид/террилитин/броманилиддиэтиламинопропановой кислоты гидрохлорид

Гелевин/коллагеназа краба

Гелевин/коллагеназа краба/гидроксиметилхиноксилиндиоксид

ЛС, содержащее коллагеназу клостридиопептидазы А

Трипсин

Регенеранты и репаранты

Диоксометилтетрагидропиримидин

Сорбирующие, противоотечные ЛС

Кальция альгинат

Гелевин

Натрия хлорид, 20%

Такой подход позволяет избежать неоправданного длительного применения антибиотиков, снизить интенсивность развития резистентности микроорганизмов к традиционным антибактериальным препаратам, избежать побочного влияния антибактериальных препаратов на больного, значительно снизить общую стоимость лечения больного в стационаре и успешно продолжить лечение на амбулаторном этапе.

Ожоги

Наиболее частой и имеющей тенденцию к нарастанию бытовой и производственной травмой являются ожоги. Эта патология встречается как в мирное, так и в военное время.

В военных конфликтах частота ожоговой травмы составляла 2,5% в Афганистане, 7% — в Таджикистане и 3,9% — в Чеченской республике. Летальность при термических поражениях в России достигает 2,1—3,3%. При глубоких ожогах процент летальности значительно выше. Летальность при раннем ожоговом сепсисе (10—14 сут) достигает 76%.

В настоящее время вопросами ожоговой патологии занимаются не только хирурги, комбустиологи, но и патофизиологи, биохимики, микробиологи, реаниматологи и специалисты по пластической хирургии. Активизировались работы по созданию новых препаратов для местного лечения термических поражений.

Ожоги, по степени глубины поражения анатомических структур, разделяют на 4 степени:

- **1-я степень** — эритема и отек кожи;
- **2-я степень** — образование пузырей;
- **3А степень** — некроз дермы с частичным сохранением участков росткового слоя эпидермиса, некроз эпителия, выстилающего протоки потовых, сальных желез и волосяных луковиц, которые становятся источником реэпителизации;
- **3Б степень** — поражение всей дермы;
- **4-я степень** — некроз кожи и глубжележащих тканей (сухожилия, мышцы, кости).

Ожоги 1-й, 2-й, 3А степени считаются относительно поверхностными, способными самостоятельно заживать, без применения кожной пластики.

Глубокие ожоги (3Б—4-й степени), как правило, требуют оперативного вмешательства.

Основная цель лечения любой ожоговой раны — предупреждение развития гнойно-септического процесса, создание условий для сохранения оставшихся элементов кожи, создание оптимальных условий для регенераторных процессов в ране.

С внедрением в практику новых антимикробных препаратов, специально предназначенных для местного лечения ожоговых ран, у врачей появилась воз-

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 612

можность свести к минимуму развитие инфекционных процессов, сократить показания к хирургическим вмешательствам.

Лечение ожогов под повязкой является наиболее распространенным методом как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Практически уже на этапе оказания первой помощи, на этапе транспортировки пострадавшего в специализированный стационар начинается лечение ожоговой раны под повязкой. Открытый метод чаще всего применяют при локализации ожогов на лице, шее, промежности.

Частота смены повязки зависит от степени промокания повязки раневым отделяемым. При лечении поверхностных ожогов без инфекционного процесса перевязки можно делать 2 раза в неделю. Хороший клинический эффект в этих случаях показывают растворы йодофоров, в которых йод иммобилизован на поливинилпирролидоне:

- 1% раствор йодопирона;
- 10% раствор повидон-йода;
- 1% раствор йодовидона;
- 1% раствор бетадина.

Различия между этими препаратами только в способах их получения и разной молекулярной массе поливинилпирролидона. По степени бактерицидного действия эти препараты одинаковы. Растворы йодофоров за счет широкого спектра антимикробной активности, включающей и грамположительные, и грамотрицательные микроорганизмы, а также некоторые грибы предупреждают реинфицирование раневой поверхности госпитальными микроорганизмами. Йодофоры хорошо подсушивают ожоговый струп, не вызывают аллергической реакции, не нарушают функцию органов выделения.

Улучшению результатов лечения больных с термическими поражениями 2—3-й и даже 4-й степени способствовало своевременное активное внедрение в стационары 0,01% раствора мирамистина (водный раствор бензилдиметил/3-(миристоиламино)-пропил/аммоний хлорид, моногидрат), поверхностно-активного антисептика. Многочисленные исследования подтвердили высокую активность мирамистина в отношении практически всех проблемных госпитальных микроорганизмов, в т.ч. и грибов.

Выявлено, что к мирамистину чувствительны *S. aureus* — от 89 до 100% штаммов, выделенных из ожоговых ран; *E. coli* — от 81 до 100%, *P. aeruginosa* — от 42 до 76%, *P. vulgaris* — от 36 до 72%.

Использование этого антисептика позволяет предупреждать развитие инфекционного процесса на донорских ранах, быстро ликвидировать начальные проявления нагноения в ожоговых ранах.

Обнадеживающие результаты в лечении термических поражений достигнуты при применении антисептика нового поколения — 0,1—0,2% раствора Лавасепта (водный раствор бигуанида полигексанида). Лавасепт обладает бактерицидным эффектом широкого спектра действия против бактерий и грибов, осложняющих лечение ран, особенно против стафилококков, энтерококков, синегнойной палочки и кишечных бактерий, таких как *E. coli*. Широкий антибактериальный и фунгицидный эффект Лавасепта сохраняется как при добавлении альбумина (0,2%), так и в присутствии цельной человеческой крови. В этих условиях наблюдается выраженный бактерицидный эффект при экспозиции воздействия 15—30 мин. Благодаря сочетанию двух своих свойств — высокой бактерицидной активности и хорошей тканевой совместимости Лавасепт оптимизирует способность раны к заживлению.

Широкий спектр антимикробной активности, отсутствие токсичности и, самое главное, низкая его стоимость дают возможность широкого использования этого препарата в комбустиологии на всех этапах лечения обожженных.

Недостатком растворов всех вышеперечисленных антисептиков можно считать отсутствие у них дегидратирующей способности.

Поэтому при появлении избыточной гидратации лечение ожоговых ран необходимо продолжить под повязками с препаратами с высокой осмотической способностью и выраженной антимикробной активностью — отечественными много-

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 613

компонентными мазями на полиэтиленоксидной основе.

В случае выявления в ранах аэробных микроорганизмов необходимо применять:
- Левомеколь;
- Левосин;
- Фурагель;
- 0,5% мазь хинифурила;
- 0,5% мазь мирамистина;
- 1% йодопироновую мазь;
- 10% мазь мафенида ацетата.

При выявлении неклостиридальных анаэробных возбудителей показаны перевязки с мазями, содержащими либо диоксидин (5% диоксидиновая мазь, Диоксиколь), либо нитазол (Нитацид), либо мирамистин (0,5% мирамистиновая мазь).

Для ускорения расплавления и элиминации некротических тканей показано применение ферментов:
- мазь Лавендула или повязки с иммобилизированными ферментами (дальцекс-трипсин).

С этой же целью показано проведение сорбционно-аппликационной терапии с помощью биологически активных сорбентов или гелевых повязок с антимикробным, обезболивающим и протеолитическим действием:
- диотевин (гелевин + диоксидин + террилитин);
- анилодиотевин (гелевин + диоксидин + террилитин + анилокаин);
- колласорб (гелевин + коллагеназа краба);
- колладиасорб (гелевин + коллагеназа краба + диоксидин).

В первую фазу раневого процесса оправдано использование биологически активных перевязочных материалов на основе альгината кальция (Сорбалгон).

Для лечения умеренно и мало эксудирующих гнойных ран в стадии перехода во 2-ю фазу раневого процесса показано применение биологически активных гелевых повязок, представляющих собой сетчатую салфетку на основе сополимера акриламида и акриловой кислоты:
- Апполо ПАК-АМ (полимерный гидрогель + аналокаин + мирамистин);
- Апполо ПАК-АИ (полимерный гидрогель + анилокаин + йодовидон);
- Апполо ПАА-АИ (полимерный гидрогель + анилокаин + йодовидон);
- Апполо ПАА-АМ (полимерный гидрогель + анилокаин + мирамистин).

Противоожоговые гидрогелевые повязки через 15 мин вызывают обезболивание. Успокоительный эффект продолжается после нанесения повязки в течение 90 мин.

В последние годы с успехом применяются новые атравматические повязки Воскопран, созданные на основе пчелиного воска. Повязки мазевые Воскопран представляют собой открытоячеистую основу (полиэфирная сетка) с атравматическим восковым слоем, благодаря чему не травмируются грануляции и молодой эпителий и обеспечивается безболезненность перевязки. Сам пчелиный воск, из которого изготовлена прилегающая к ране сетка, оказывает стимулирующее действие на репаративные процессы в ране.

В повязки включены различные мази:
- 5% диоксидиновая мазь;
- Диоксиколь;
- Левосин;
- Левомеколь;
- Синтомицина-линимент 10%;
- 10% мазь метилурацила.

Воскопран (без мазевого покрытия) в зависимости от клинической ситуации используется с нанесением любого лекарственного средства.

Для лечения ожогов 2-й степени, а также стимулирования процесса реэпителизации в местах взятия расщепленных кожных трансплантатов показано применение впитывающей гидроколлоидной повязки Гидроколл и Бранолинд Н.

В 1966 г., Чарльз Фокс синтезом крема silver sulfadiazine начал эру успешного лечения ожоговых ран мазями, удачно сочетающими бактерицидное действие ионов серебра и сульфаниламида. Они влияют на грам+ и на грам− флору. Постепенное высвобождение ионов серебра подавляет их рост на протяжении длительного периода нахождения повязки на ране, что важно при высоком риске реинфекции госпитальными штаммами. Они эффективны и при грибковой суперинфекции, медленно диссоциируя в ране. Повязки, содержащие ионы серебра, безболезненны при наложе-

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 614

нии на раневую поверхность, не присыхают к ране, легко удаляясь с поверхности. Их положительным качеством является проникновение в глубину ткани. Местная и системная токсичность их редка.

В РФ препараты с ионами серебра в комплексе с сульфаниламидами зарегистрированы под названиями Аргосульфан, Дермазин, Сильведерм, Сульфаргин, Фламазин.

Сульфатиазол серебра	Сульфадиазин серебра
Оригинальная формула и больший процент серебра	Аэрозольная форма обеспечивает бесконтактный эффект
Наибольший опыт применения в России	Входит в Перечень ВОЗ «Основных ЛС 2003 г.»

Их особенность в том, что они не образуют коагулята — струпа, хорошо проникают в некротизированную ткань и экссудат. Тканевой детрит, пропитанный препаратом, образует защитную «подушку», под которой идет форсированное образование грануляций. Это важно еще и потому, что системные антибиотики не достигают микроорганизмов в зоне некроза, где нарушена микроциркуляция (эффект фармакологической недоступности).

При инфицированных ожогах 1—2-й степени в практику их лечения внедряется новое поколение перевязочных средств, обеспечивающих на ране:

- создание влажной микросреды;
- удаление излишков эксудата и некротических тканей;
- поддерживание постоянной температуры;
- защиту от внешних инфекций;
- минимальное повреждение раневой поверхности при повторных перевязках.

Всем вышеперечисленным требованиям соответствуют следующие новые перевязочные материалы:

- альгипор, альгимаф;
- гидрогелевые повязки Аквафло, Курагель, Курафил, Курафил-гель;
- альгинатный гидроколлоидный перевязочный материал Альтек ПРО;
- кальциево-альгинатный перевязочный материал Курасорб и Курасорб ZN.

Для лечения ожогов 1—2-й степени, ожоговых ран на этапе эпителизации, для предупреждения и лечения воспалительного процесса в области донорских ран с высоким клиническим успехом используются новые пенообразующие аэрозоли — Диоксизоль, Нитазол, Сульйодовизоль, Гипозол-АН. В отличие от ранее внедренного пенообразующего препарата Олазоля (с облепиховым маслом) в состав современных апенных аэрозолей включены антимикробные препараты (диоксидин, йодовидон, циминаль, нитазол), действующие на аэробную и анаэробную микрофлору, включая неклостридиальную (бактероиды, пептококки, пептострептококки).

Новые пенные препараты в аэрозольной упаковке создают барьер для инфицирования ран. Они не обладают «парниковым эффектом». Аппликации пены атравматичны. Небольшим количеством препарата, переведенного в пену, можно покрывать большие по площади раневые поверхности и заполнять объемные и узкие раневые каналы («карманы»). Преимуществом аэрозольной формы является быстрота обработки раневой поверхности и длительность лечебного эффекта, что важно при массовом поступлении пострадавших, когда необходима отсроченная обработка раны на этапах эвакуации раненых из очага поражения.

Пролежни

Пролежни являются чрезвычайно серьезной проблемой для всех стационаров, в которых находятся больные с ограниченными возможностями подвижности в постели.

Традиционно язвы мягких тканей, возникшие в результате длительного их сдавления, называются пролежнями. Наибольшее число больных с пролежнями встречается в травматологических, нейрохирургических и неврологических стационарах. Нередко пролежни формируются у ослабленных, пожилых больных, перенесших инфаркт миокарда, пневмо-

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 615

нию или какое-либо хирургическое вмешательство.

К сожалению, пролежни можно встретить и в случаях порочного наложения гипсовых повязок, вокруг трахеостомических трубок, различных металлоконструкций и т.д.

В 1992 г. принята классификация пролежней Agency for Health Care Policy and Research:

- **1-я степень** — эритема, не распространяющаяся на здоровые участки кожи, повреждение, предшествующее образованию язвы;
- **2-я степень** — частичное уменьшение толщины кожи, связанное с повреждением эпидермиса или дермы; поверхностная язва в виде ссадины, пузыря или неглубокого кратера;
- **3-я степень** — полная потеря толщины кожи вследствие повреждения или некроза тканей, располагающихся под ней, но не глубже фасции;
- **4-я степень** — полная потеря толщины кожи с некрозом или нарушением мышц, костей и других опорных структур (сухожилия, связки, капсулы суставов и т.д.). В этой степени, как и в 3-й, возможны свищи и полости в тканях.

Скорость перехода пролежня от 1-й степени в 4-ю находится в прямой зависимости от ухода за больным, от систематических изменений положения тела, разгружающих ткани от сдавления, от ухода за кожей, использования современных перевязочных средств, антисептиков, подавляющих микрофлору в области патологического процесса.

Микробиологические исследования отделяемого из гнойных очагов показывают полимикробную этиологию возбудителей с преобладанием аэробных и анаэробных микроорганизмов. Изучение чувствительности аэробных и анаэробных микроорганизмов к антибактериальным препаратам показывает их чрезвычайно высокую устойчивость даже к новым препаратам, что указывает на их госпитальную принадлежность. Агрессивность ишемического процесса, высокая обсемененность патогенной флорой представляют постоянную угрозу генерализации инфекции.

Частота образования пролежней, интенсивность развития гнойного процесса зависят от качества ухода за больным, своевременного применения антисептиков, перевязочных средств.

С целью профилактики развития гнойного процесса в области пролежня высокую эффективность имеют растворы йодофоров (йодопирон, йодовидон, повидон-йод). Использование вместо йодофоров концентрированного раствора калия марганца недопустимо, хотя это почему-то очень распространено. Раствор марганца только подсушивает эпидермис, но не оказывает бактерицидного действия как на поверхности кожи, так и под ней. Именно поэтому под сухим толстым струпом часто обнаруживаются глубокие гнойно-некротические поражения тканей, что требует выполнения хирургического вмешательства, применения некролитических препаратов (мазь Ируксол, мазь Лавендула, мазь Протогентин, а также биологически активные сорбенты — Диотевин, Анилодиотевин, Колласорб, Колладиасорб). С целью размягчения и отторжения некротических тканей, создания благоприятной среды для естественного заживления раны показано использование повязок с Дальцекс-трипсин, Hypergel (20% раствор хлорида натрия в форме геля). С целью стимуляции очищения пролежня с сильными выделениями используется Месолт (адсорбирующая вискозно-полиэстеровая нетканая повязка, пропитанная хлоридом натрия). Месолт абсорбирует отделяемое, микробы и некротические ткани.

Для лечения пролежней с умеренным количеством раневого отделяемого используются:

- Мельгисорб (гидрофильное альгинатное волокно в виде нетканого материала, впитывает раневое отделяемое, превращаясь в мягкий гель);
- Сорбалгон (повязка, содержащая кальция альгинат);
- ТендерВет (суперабсорбирующая повязка);
- Гидроколл сакрал (впитывающая гидроколлоидная повязка);
- Гидросорб (гидрогелевая повязка);

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 616

- Нормлгель (0,9% раствор хлорида натрия в виде геля).

Для санации глубоких карманов с обильным гноетечением предпочтение следует отдавать повязкам с мазями на полиэтиленгликолевой основе. В этих случаях наибольшую активность показывают мази с диоксидином (диоксиколь, 5% диоксидиновая мазь, нитацид, стрептонитол, 0,5% мирамистиновая мазь, т.к. эти препараты наряду с высокой осмотической активностью активно подавляют рост аэробных и анаэробных микроорганизмов. В случае выявления ассоциации микроорганизмов с грибами показано использование 10% мази повидон-йода, 1% йодопироновой мази или 0,5% мирамистиновой мази.

При появлении грануляций в глубине ран следует использовать биологически активные, стимулирующие раневые покрытия с антимикробным и местноанестезирующим действием Дигиспон-А, Альгикол ФА, Коллахит ФА, Анишиспон. Не потеряли свою клиническую значимость и раневые покрытия на основе альгината натрия — Альгипор, Альгимаф, а также пенообразующие аэрозоли Диоксизоль, Гентазоль.

Хороший клинический эффект достигается при использовании мази Биопин 5%, содержащей природные компоненты растительного и животного происхождения: живицу сосновую, воск пчелиный и масло оливковое. Препарат можно использовать как на этапе появления первых признаков ишемии тканей, так и на этапе лечения дефектов тканей во 2-й фазе раневого процесса.

Учитывая высокий ранозаживляющий эффект препаратов, содержащих соли серебра (сульфадиазин серебра и сульфатиазол серебра), с хорошим клиническим результатом могут использоваться при лечении пролежней как на стадии их формирования, так и в период заполнения глубоких ран грануляционной тканью. Целесообразность использования этой группы препаратов у больных с пролежнями обусловлено широким спектром антимикробной активности, мягким подсушивающим эффектом и ускорением процессов грануляции и эпителизации. Тщательная санация пролежней с использованием современных перевязочных средств, строго соответствующих фазе раневого процесса, позволяет во многих случаях не только подготовить рану к пластическому ее закрытию, но и во многих случаях добиться самостоятельного заживления поверхностных под повязкой.

Трофические язвы

Важнейшей медико-социальной проблемой является проблема лечения трофических язв различной этиологии. Больных с данной патологией можно встретить как в хирургических, так и в дерматологических, терапевтических стационарах. Наибольшую группу составляют больные с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. До 1—2% взрослого населения страдают трофическими язвами венозного генеза. Больные с трофическими язвами нередко становятся инвалидами вследствие безуспешного длительного лечения трофических язв с применением различных лекарственных средств, без хирургической коррекции флебогипертензии.

Наиболее радикальным методом устранения флебогипертензии является хирургическая операция. Общепризнано, что оперативное вмешательство лучше выполнять после заживления трофической язвы или тщательной санации ее поверхности. Однако консервативное лечение с применением устаревших малоэффективных местных медикаментозных средств часто осложняется тяжелой клиникой медикаментозного дерматита, экземы, что отодвигает сроки выполнения сосудистой операции.

Современная стратегия местного медикаментозного лечения трофических язв предусматривает фазу течения заболевания:

- **1-я фаза** — предъязвенное состояние;
- **2-я фаза** — дистрофические изменения, некроз и воспаление кожи и прилежащих тканей;
- **3-я фаза** — очищение язвы и регенерация;
- **4-я фаза** — эпителизация и рубцевание.

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 617

На выбор необходимого препарата влияют также и выявленные осложнения язвенного процесса:

- паратравматическая экзема, целлюлит, пиодермия;
- микоз стоп и голени;
- рожистое воспаление;
- индурация кожи и подкожной клетчатки голени;
- рецидивирующий тромбофлебит;
- вторичная лимфедема;
- периостит;
- малигнизация;
- аллергизация организма.

Основными задачами местного медикаментозного лечения трофических язв можно считать борьбу с инфекционным процессом, очищение язвенной поверхности от некротических тканей, стимуляцию регенераторного процесса, заживление язвы.

Многочисленные бактериологические исследования качественного состава микрофлоры поверхности трофических язв выявляют наличие полирезистентной грампозитивной и грамнегативной микрофлоры. Содержание микроорганизмов в индуративно измененных тканях, окружающих язву, иногда достигает 10^7—10^9 микробных тел в 1 г ткани раны, что указывает на высокий риск генерализации инфекционного процесса. Как правило, выделяемые микроорганизмы высокорезистентны не только к традиционным антибактериальным препаратам, но наиболее часто используемым в таких случаях местным препаратам: раствору фурацеллина, раствору хлоргексидина, мазям на жировой основе — гентамициновой, фурациллиновой, тетрациклиновой, к синтомициновой эмульсии.

С учетом фазы раневого процесса, выраженности воспалительной реакции, видового состава микрофлоры препараты для местного лечения трофических язв условно делятся на **препараты первой линии** и **препараты второй линии**.

- К **препаратам первой линии** относятся **растворы антисептиков**:
  - — растворы йодофоров (1% йодопирон, 1% йодовидон, 10% повидон-йод, бетадин);
  - — раствор мирамистина 0,01%;
  - — раствор диоксидина 1%;
  - — раствор лавасепта 0,2%;
  - — раствор хлоргексидина 0,05%;
  - — раствор борной кислоты 3%;
  - — раствор гипохлорида натрия 0,06%.

Перечисленные растворы антисептиков показаны для купирования воспалительного процесса в области небольших трофических язв, без наличия гнойного отделяемого.

- **Мази на гидрофильной основе:**
  - — левомеколь;
  - — левосин;
  - — диоксиколь;
  - — диоксидиновая мазь 5%;
  - — мазь мафенида ацетата 10%;
  - — мазь хинифурила 0,5%;
  - — фурагель;
  - — йодопироновая мазь 1%;
  - — нитацид;
  - — стрептонитол;
  - — мазь мирамистина 0,5%.

Мази этой группы обладают антибактериальными, противовоспалительными и гиперосмолярными свойствами, что позволяет успешно лечить тяжелые гнойно-воспалительные процессы как в самой трофической язве, так и окружающих язву тканях. Следует отметить, что нередко наряду с патогенной флорой в тканях язвы обнаруживаются грибы. В таких случаях препаратами выбора считаются йодофоры или мирамистиновая мазь.

- Для быстрого удаления некротических тканей с поверхности язв применяются **мази с некролитическими препаратами**:
  - — мази Протогентин, Лавендула, Ируксол, Лавендула;
  - — биологически активные сорбенты Диотевин, Анилодиотевин, Колласорб, Колладиасорб;
  - — повязки с Дальцекс-трипсин, Hypergel (20% раствор хлорида натрия в форме геля).
- При наличии трофической язвы, представляющей собой плотно фиксированный струп без четкого ограничения гнойно-некротического процесса с выраженным перифокальным воспалением, лечение начинают с применением **гидрогелевых повязок** Апполо ПАК-АИ или Апполо ПАК-АМ, содержащих ме-

KFO_01.qxd 04.02.05 16:13 Page 618

стный анестетик (анилокаин) и антисептики (йодовидон или мирамистин).

Все вышеперечисленные препараты применяются только для лечения язв с активным гнойно-воспалительным процессом, в первой фазе раневого процесса.

На стадии заживления трофических язв с целью стимуляции регенераторного процесса показаны **препараты второй линии** (многокомпонентные раневые покрытия, гидроколлоидные лекарственные формы нового поколения на основе пектина, масла, препараты гиалуроновой кислоты).

- **Многокомпонентные раневые покрытия:**
  - — Альгипор;
  - — Альгимаф;
  - — Анишиспон;
  - — Дигиспон-А;
  - — Альгикол-ФА;
  - — Коллахит-ФА.
- **Гидроколлоидные лекарственные формы нового поколения на основе пектина:**
  - — Галактон — жидкий гидроколлоид, предназначенный для лечения трофических язв с умеренным количеством гнойного отделяемого;
  - — Галагран — сухой гидроколлоид (порошок), применяемый на этапе стимуляции регенераторного процесса.

Оба препарата за счет введенного в их состав диоксидина показывают высокую активность в отношении *P. aeruginosa*, *E. coli*, а также анаэробных возбудителей.

- Новые возможности успешного лечения трофических язв на стадии эпителизации открылись с внедрением нового **препарата на основе гиалуроновой кислоты** — раствора Куриозина, содержащего в качестве действующего вещества гиалуронат цинка, обладающего антибактериальным эффектом.

Гиалуроновая кислота является естественным биополимером мукополисахаридной природы, важнейшим элементом соединительной ткани.

В процессе регенерации местная концентрация гиалуроновой кислоты повышается. Это создает оптимальные условия для активирования, миграции и пролиферации клеток (в т.ч. фибробластов), участвующих в восстановлении тканей.

- На стадиях грануляции и эпителизации, для их ускорения, а также выявления местного аллергического процесса на традиционные препараты средством выбора могут стать **соли серебра**, учитывая их лучшую переносимость и редкость аллергических реакций даже у больных с отягощенным анамнезом. Кроме того, эти препараты активно подавляют рост полирезистентной грам+ и грам− микрофлоры.
- **Масла**. Традиционно используемое масло облепихи, шиповника ввиду недостаточной антимикробной активности не могут использоваться при лечении инфицированных гранулирующих трофических язв. Кроме того, длительное лечение трофических язв под повязками с использованием масла облепихи приводит к быстрому формированию рубцовой ткани, появление которой на дне язвы значительно опережает процесс заполнения полости язвы грануляциями и эпителием.

  В последние годы активно используется новый масляный препарат — Просяное масло (милиацил), обладающий широким антимикробным спектром и высокой способностью активизировать регенераторный процесс.

Заключение

Несомненно, всегда нужно быть объективным при выборе необходимого для конкретного больного перевязочного средства. Клиническая ситуация очень часто может измениться в течение короткого периода. Течение раневого процесса всегда зависит от общего состояния больного, степени интоксикации, уровня гемоглобина общего белка, выраженности проявлений инфекционного процесса в других органах (пневмония, уроинфекция и т.д). Только комплексное лечение, направленное на ликвидацию интоксикации, только хорошая санация гнойных очагов, только строгое соблюдение асептики с применением современных перевязочных средств позволяют значительно улучшить результаты лечения больных с высоким риском инфицирования патогенной флорой, генерализации инфекционного процесса.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 619

РАЗДЕЛ III

ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

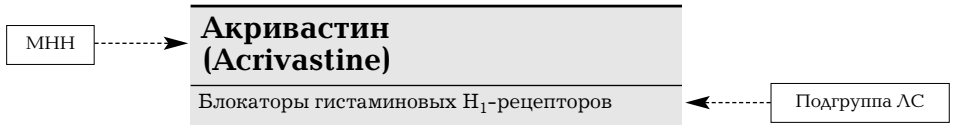
A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 620

Описания лекарственных средств

В данной части раздела III в алфавитном порядке приведены описания лекарственных средств, упомянутых в разделах I и II. Структура описания разработана издательством «Литтерра».

Международные непатентованные наименования (МНН)

Описания подготовлены редакторами издательства «Литтерра» на основе типовых клинико-фармакологических статей. В данном разделе приводятся описания лекарственных средств как имеющих, так и не имеющих утвержденное международное непатентованное наименование. Для ЛС, не имеющих МНН, указывается, как правило, химическое наименование. В качестве дополнительных источников также использовались: *Государственный реестр лекарственных средств. М., 2004; РЛС. Энциклопедия лекарств, 2004; Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», 2004.*



Торговые наименования (ТН)

Описания предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 621

А

Азатиоприн (Azathioprine)

Иммунодепрессанты

Форма выпуска
Табл., п.о., 0,05 г

Механизм действия
По механизму действия азатиоприн относится к классу веществ, получивших название «антиметаболиты». Он обладает способностью инкорпорировать «ложное основание» в молекулу ДНК, нарушая таким образом ее репликацию. Азатиоприн рассматривается как «фаза-специфическое» ЛС, поражающее клетки в определенной фазе роста, преимущественно в S-фазе. В более высоких дозах азатиоприн нарушает синтез РНК и белка в G1- и G2-фазах. В отличие от алкилирующих агентов азатиоприн обладает не цитотоксической, а цитостатической активностью.

Основные эффекты
- Иммунодепрессивный эффект обусловлен гипоплазией лимфоидной ткани, снижением количества Т-лимфоцитов, нарушением синтеза иммуноглобулинов, появлением в крови атипичных фагоцитов. Азатиоприн вызывает периферическую Т- и В-лимфопению, в высоких дозах уменьшает уровень Т-хелперов, при длительном приеме снижает синтез антител. Однако на фоне приема низких доз синтез антител может несколько увеличиваться, т.к. Т-супрессоры особенно чувствительны к действию азатиоприна. Характерным действием азатиоприна является подавление активности ЕК- и К-клеток, принимающих участие в развитии соответственно естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичности.
- Цитостатический эффект обусловлен подавлением пролиферации клеток (в т.ч. иммунокомпетентных).

Фармакокинетика
Азатиоприн быстро **абсорбируется** из ЖКТ, всасывается полностью. Умеренно (30%) **связывается** с белками плазмы. При первом прохождении в печени **метаболизируется** под действием фермента ксантиноксидазы с образованием активного метаболита — 6-меркаптопурина и неактивного метилнитроимидазола. $T_{1/2}$ составляет 5 ч. Проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко. Инактивируется (путем окисления) при участии ксантиноксидазы с образованием 6-тиомочевой кислоты в печени, а также в эритроцитах. Выраженность эффекта не коррелирует с концентрацией в крови, т.к. азатиоприн и его активный метаболит — меркаптопурин быстро утилизируются из крови тканями.

Показания
- Ревматоидный артрит.
- Системная красная волчанка.
- Узелковый периартериит.
- Дерматомиозит.
- Вульгарная пузырчатка.
- Псориаз.
- Гангренозная пиодермия.
- Профилактика реакции отторжения трансплантанта (в составе комбинированной терапии).
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- Приобретенная гемолитическая анемия.
- Хронический гепатит.

Способы применения и дозы
Устанавливают индивидуально, при этом учитываются показания, тяжесть течения заболевания, одновременно назначаемые препараты, гематологическая переносимость. **Суточная доза** составляет 1—5 мг/кг.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии
Общие:
- проводить еженедельный контроль картины периферической крови в течение первых 2 мес, в последующем — 1—2 р/мес;
- периодически контролировать активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина.

Частные:
- при нарушенной функции почек и/или печени дозу препарата необходимо снижать;
- при одновременном приеме аллопуринола дозу препарата необходимо снижать;

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 622

- женщинам детородного возраста при лечении азатиоприном использовать надежные методы контрацепции;
- при необходимости лечения в период лактации прекратить грудное вскармливание.

С осторожностью назначать:
- при заболеваниях печени;
- при почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- анорексия;
- диарея;
- холестатический гепатит;
- повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Аллергические реакции:
- кожная сыпь;
- артралгии;
- миалгии;
- лекарственная лихорадка.

Со стороны системы крови:
- миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- развитие вторичных инфекций;
- мегалобластный эритропоэз и макроцитоз;
- в единичных случаях гемолитическая анемия.

Со стороны кожи и ее производных:
- алопеция.

Со стороны дыхательной системы:
- интерстициальный пневмонит.

Другие эффекты:
- в единичных случаях острая почечная недостаточность, острые легочные заболевания, менингеальные реакции.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, гематологические нарушения.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Увеличение токсичности азатиоприна: увеличивает сывороточную концентрацию активного метаболита азатиоприна — 6-меркаптопурина. При сочетанном приеме рекомендуется уменьшить дозу азатиоприна на 25% от обычной
Ингибиторы АПФ	Увеличение риска развития анемии, лейкопении
Непрямые антикоагулянты	Снижение специфической активности антикоагулянтов
Другие иммунодепрессанты	Потенцирует иммунодепрессивный эффект
Другие цитостатики	Потенцирует цитостатический эффект

Синонимы

Азатиоприн (Россия), Имуран (Великобритания)

Азелаиновая кислота (Azelaic acid)

Дерматотропные ЛС

Форма выпуска

Крем д/нар. прим. 200 мг/г
Гель д/нар. прим. 150 мг/мл

Механизм действия

Обладает бактериостатической активностью в отношении *Propionibacterium acne и Staphylococcus epidermidis*.

Основные эффекты

- Антибактериальное средство, оказывает противоугревое, депигментирующее действие.
- Снижает выработку жирных кислот, способствующих возникновению акне.
- Уменьшает образование комедонов.
- Влияя на процесс ороговения клеток эпидермиса, подавляет рост и активность аномальных меланоцитов, вызывающих гиперпигментацию типа мелазмы.

Фармакокинетика

После нанесения на кожу **проникает** в эпидермис и дерму, 3,6% от общей дозы **абсорбируется** в системный кровоток. Часть всосавшейся кислоты **выводится** почками в неизменном виде, часть — в виде дикарбоновых кислот (C_7, C_5), образующихся в результате бета-окисления.

Показания

- Акне.
- Мелазма (в т.ч. при беременности).
- Себорейный дерматит.

Способ применения и дозы

Для **наружного применения**. Перед использованием кожу тщательно промывают чистой водой, крем 2 р/день наносят на пораженные участки кожи, слегка втирая в кожу. Курс лечения индивидуальный: несколько месяцев — для лечения акне, 3 мес — для мелазмы. Клиническое улучшение наступает в среднем через 2—4 нед. При необходимости повторного проведения курса — перерыв 1—2 мес.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 623

Предостережения, контроль терапии
- Во время лечения необходимо защищать кожу от всего спектра солнечного излучения.
- В случае сильного раздражения кожи в первые недели лечения применять 1 р/день; возможна кратковременная отмена препарата с последующим возобновлением после исчезновения симптомов раздражения в рекомендованной дозе.
- Не допускать попадания в глаза, в случае нечаянного контакта — немедленно промыть водой.
- Мелазма, расположенная только в дерме, нечувствительна к лечению. Для проведения дифференциальной диагностики используют лампу Вуда.

С осторожностью назначать:
- при беременности;
- в период лактации.

Побочные эффекты
- Местно-раздражающее действие.
- Гиперемия.
- Шелушение кожи.
- Жжение.
- Зуд.

Взаимодействие
Можно применять в сочетании с другими ЛС для терапии угревой сыпи.

Синонимы
Скинорен (Италия)

Акривастин (Acrivastine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска
Капс. 8 мг

Основные эффекты
- Снижает выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина.
- Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций.
- Ослабляет симптоматику сезонного аллергического ринита (насморк, чиханье, зуд слизистой носа, слезотечение).
- Практически не оказывает М-холиноблокирующего и седативного действия.
- Начало действия после однократного приема 8 мг — 30 мин, максимум действия — 90—120 мин, длительность — 12 ч.
- В экспериментальных исследованиях не обнаружено канцерогенного, мутагенного эффекта и влияния на фертильность.

Фармакокинетика
Абсорбция — высокая (прием пищи не влияет на AUC). TC_{max} — 1,5 ч, C_{max} — 150 нг/мл, 180—274 нг/мл. Относительно равномерно распределяется в организме, плохо проникает через ГЭБ. Объем распределения при однократном применении составляет 0,46 л/кг, в состоянии стабильного равновесия повышается до 0,82 л/кг (одновременно увеличивается $T_{1/2}$). Связь с белками плазмы (преимущественно с альбумином и в небольшой степени — с альфа-1-кислым гликопротеином) — 48—52%.

Незначительно **метаболизируется** с образованием активного метаболита (аналог пропионовой кислоты), концентрация которого в плазме составляет 10% от концентрации препарата. $T_{1/2}$ акривастина — 0,8—1,5 ч, в конечной фазе — 1,4—2,2 ч (для метаболита — 2,4—5,2 ч), клиренс — 2,9 мл/мин/кг. **Выводится** почками (84% в течение 48 ч, 67% — в неизмененном виде, 11% — в виде аналога пропионовой кислоты, 6% — в виде неидентифицированных метаболитов) и через кишечник (13%).

У больных с ХПН (КК 26—48 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается на 50%, при КК 6—17 мл/мин — на 130%, а его метаболита — на 140% и в 5 раз соответственно. При диализе удаляется 20% акривастина и 27% метаболита. У пожилых людей объем распределения на 44% ниже. Не наблюдается значимых различий параметров фармакокинетики у пациентов различного возраста, пола и расы.

Показания
- Аллергический ринит.
- Сенная лихорадка.
- Зудящая атопическая экзема.
- Симптоматический дермографизм.
- Крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая, холинергическая, холодовая).

Способ применения и дозы
Внутрь, независимо от приема пищи, взрослым и детям старше 12 лет — по 8 мг 3 р/сут.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к акривастину или трипролидину.
- Тяжелая ХПН (КК менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови выше 150 мкмоль/л).
- Детский возраст (до 12 лет).
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии
- В процессе лечения у пожилых пациентов необходим контроль функции почек.
- В период применения не рекомендуется употреблять этанол.
- В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концент-

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 624

рации внимания и быстроты психомоторных реакций при приеме первой дозы.

Побочные эффекты
- Сонливость.
- Седативный эффект сравним с эффектом плацебо.
- Аллергические реакции (сыпь).
- Редко — анафилактический шок.

Передозировка
Симптомы: тошнота, рвота, диарея, головная боль, слабость, сонливость.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия, поддерживающая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС, угнетающие ЦНС	Усиливает угнетающее действие на ЦНС
Этанол	Усиливает угнетающее действие на ЦНС

Синонимы
Семпрекс (Великобритания)

Акридерм (Akriderm)

ОАО «Акрихин» (Россия)

Бетаметазон (Betamethasone)
Глюкокортикоиды

Форма выпуска и состав
Крем 15, 30 г
1 г крема содержит:
активное вещество: бетаметазона дипропионат 0,64 мг;
вспомогательные вещества: нипагин, парафин твердый, вазелин, пропиленгликоль, масло вазелиновое медицинское, цетостеариловый спирт эмульгирующий типа А или эмульгирующий воск типа «Ланетте SX», динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б), натрия сульфит 7-водный, вода очищенная

Механизм действия
Кортикоид бетаметазона дипропионат оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное, противоотечное и противозудное действие. Тормозит краевое скопление нейтрофилов, высвобождение лизосомальных ферментов и провоспалительных медиаторов в очаге воспаления, угнетает фагоцитоз, уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость, препятствует образованию воспалительного отека.

Показания
- Аллергические заболевания кожи (в т.ч. острый, подострый и хронический контактный дерматит, профессиональный дерматит, себорейный дерматит, атопический дерматит, солнечный дерматит, нейродермит, кожный зуд, дисгидротический дерматит, экзема).
- Острые и хронические формы неаллергических дерматитов.
- Псориаз.

Способ применения и дозы
Акридерм **наносят** тонким слоем на пораженный участок кожи 2 р/день — утром и вечером.

Другая частота применения может быть установлена исходя из тяжести заболевания. В легких случаях крем достаточно применять, как правило, 1 р/день; при более тяжелых поражениях может понадобиться более частое применение.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и составляет 2—4 нед.

Если клиническое улучшение не наступает, необходимо уточнить диагноз.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.
- Туберкулез кожи.
- Кожные проявления сифилиса.
- Ветряная оспа.
- Простой герпес.
- Кожные поствакцинальные реакции.
- Открытые раны.
- Трофические язвы голени.
- Розацеа.
- Вульгарные угри.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 1 года).

Предостережения, контроль терапии
Если отмечаются признаки повышенной чувствительности или раздражения кожи, связанные с применением препарата, следует прекратить лечение и подобрать пациенту адекватную терапию.

При продолжительном лечении, при нанесении препарата на обширные поверхности кожи, при использовании окклюзионных повязок, а также у детей возможна системная абсорбция ГКС.

Детям с 1 года препарат назначают только по строгим показаниям и под врачебным контролем, т.к. возможно развитие системных побочных эффектов, связанных с бетаметазоном. При применении препарата на обширных поверхностях и/или под окклюзионной повязкой возможно подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развитие симптомов гиперкортицизма, может наблюдаться снижение экскреции гормона роста, повышение внутричерепного давления.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 625

На коже лица чаще, чем на других поверхностях тела, после длительного лечения ГКС местного действия могут проявляться атрофические изменения; курс лечения в этом случае не должен превышать 5 дней.

Акридерм крем не предназначен для применения в офтальмологии. Избегать попадания препарата в глаза.

При длительном использовании препарата его отмену следует проводить постепенно.

Безопасность местного применения ГКС у беременных женщин не установлена; назначение лекарственных препаратов этой группы в период беременности оправдано только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. Во время беременности препараты этой группы не следует применять в высоких дозах или длительное время.

Не установлено, может ли местное применение ГКС стать причиной появления их в молоке матери, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Передозировка

Острая передозировка маловероятна, однако при чрезмерном или длительном применении препарата возможна хроническая передозировка, сопровождающаяся признаками гиперкортицизма: гипергликемия, глюкозурия, обратимое угнетение функции коры надпочечников, проявление синдрома Кушинга.

Лечение: показано соответствующее симптоматическое лечение. В случае хронического токсического действия рекомендуется постепенная отмена препарата.

Взаимодействие

Взаимодействия препарата с другими ЛС не выявлено.

Регистрационное удостоверение:
Р № 000663/01-2001 от 18.09.2001

Акридерм ГК (Akriderm GK)

ОАО «Акрихин» (Россия)

Бетаметазон/клотримазол/гентамицин

(Betamethasone/Clotrimazole/Gentamicin)

Глюкокортикоиды. Антибиотики.

Противогрибковые ЛС

Форма выпуска и состав

Крем 15 г
1 г крема содержит:
активное вещество: бетаметазона дипропионат 0,64 мг, клотримазол — 10 мг, гентамицина сульфат — 1 мг;
вспомогательные вещества: вазелин, пропиленгликоль, вазелиновое масло медицинское, цетостеариловый спирт, макрогола цетостеариловый эфир, трилон Б, натрия дигидрофосфата дигидрат (натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный), вода очищенная

Механизм действия

Бетаметазона дипропионат — глюкокортикоид, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное, противоотечное и противозудное действие. Тормозит краевое скопление нейтрофилов, высвобождение лизосомальных ферментов и провоспалительных медиаторов в очаге воспаления, угнетает фагоцитоз, уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость, препятствует образованию воспалительного отека.

Клотримазол оказывает противогрибковое действие за счет нарушения синтеза эргостерина, являющегося составной частью клеточной мембраны грибов. Активен в отношении: *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Candida albicans, Malassezia furtur (Pityrosporum orbiculare).*

Гентамицин является антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Оказывает бактерицидное действие в отношении первичных и вторичных бактериальных инфекций кожи. Активен в отношении грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae*; грамположительных бактерий: *Streptococcus* spp. (чувствительные штаммы β- и α-гемолитического стрептококка группы А), *Staphytococcus* spp. (коагулаза-положительные, коагулаза-отрицательные и некоторые штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

Показания

- Дерматозы, осложненные первичной и/или вторичной инфекцией.
- Отрубевидный лишай.
- Ограниченный нейродермит.
- Диффузный нейродермит.
- Дерматомикозы (в т.ч. паховый, стоп), вызванные чувствительными к препарату возбудителями.

Способ применения и дозы

Наружно. Акридерм ГК наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 р/день — утром и вечером.

Другая частота применения может быть установлена врачом, исходя из тяжести заболевания. В легких случаях крем достаточно применять, как правило, 1 р/день; при более тяжелых поражениях может понадобиться более частое применение.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 626

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и составляет 2—4 нед.

Если клиническое улучшение не наступает, необходимо уточнить диагноз.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.
- Туберкулез кожи.
- Кожные проявления сифилиса.
- Ветряная оспа.
- Простой герпес.
- Кожные поствакцинальные реакции.
- Открытые раны.
- При лечении наружного отита — перфорация барабанной перепонки.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 1 года).

Предостережения, контроль терапии

Если отмечаются признаки повышенной чувствительности или раздражения кожи, связанные с применением препарата, следует прекратить лечение и подобрать пациенту адекватную терапию.

При продолжительном лечении, при нанесении препарата на обширные поверхности кожи, при использовании окклюзионных повязок, а также у детей возможна системная абсорбция ГКС.

Детям с 1 года препарат назначают только по строгим показаниям и под врачебным контролем, т.к. возможно развитие системных побочных эффектов, связанных с бетаметазоном. При применении препарата на обширных поверхностях и/или под окклюзионной повязкой возможно подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развитие симптомов гиперкортицизма, может наблюдаться снижение экскреции гормона роста, повышение внутричерепного давления.

На коже лица чаще, чем на других поверхностях тела, после длительного лечения ГКС местного действия могут проявляться атрофические изменения; курс лечения в этом случае не должен превышать 5 дней.

Акридерм ГК крем не предназначен для применения в офтальмологии. Избегать попадания препарата в глаза.

При длительном использовании препарата его отмену следует проводить постепенно.

Безопасность местного применения ГКС у беременных женщин не установлена; назначение лекарственных препаратов этой группы в период беременности оправдано только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. Во время беременности препараты этой группы не следует применять в высоких дозах или длительное время.

Не установлено, может ли местное применение ГКС стать причиной появления их в молоке матери, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Передозировка

Острая передозировка маловероятна, однако при чрезмерном или длительном применении препарата возможна хроническая передозировка, сопровождающаяся признаками гиперкортицизма: гипергликемия, глюкозурия, обратимое угнетение функции коры надпочечников, проявление синдрома Кушинга.

Лечение: показано соответствующее симптоматическое лечение. В случае хронического токсического действия рекомендуется постепенная отмена препарата.

Взаимодействие

Взаимодействия препарата с другими ЛС не выявлено.

Регистрационное удостоверение:
Р № 002179/01-2003 от 10.02.2003

Акридерм СК (Akriderm SK)

ОАО «Акрихин» (Россия)

Бетаметазон/салициловая кислота
(Betamethasone/Salicylic acid)
Глюкокортикоидные и кератолитические ЛС

Форма выпуска и состав

Мазь 15, 30 г
1 г мази содержит:
активные вещества: бетаметазона дипропионат 0,64 мг, салициловая кислота 30 мг;
вспомогательные вещества: вазелин, масло вазелиновое

Механизм действия

Комбинированный препарат для наружного применения, оказывающий противовоспалительное, противоаллергическое, антисептическое, кератолитическое действие.

Бетаметазона дипропионат — глюкокортикоид, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное, противоотечное и противозудное действие. Тормозит краевое скопление нейтрофилов, высвобождение лизосомальных ферментов и провоспалительных медиаторов в очаге воспаления, угнетает фагоцитоз, уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость, препятствует образованию воспалительного отека.

Салициловая кислота обеспечивает кератолитическое, противомикробное действие, устраняет роговые наслоения и способствует более глубокому проникновению глюкокортикоида.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 627

Показания
Подострые и хронические дерматозы, сопровождающиеся гиперкератозом:
- псориаз;
- ограниченный нейродермит;
- диффузный нейродермит;
- красный плоский лишай;
- экзема;
- дисгидратический дерматит;
- ихтиоз;
- ихтиозоформные изменения.

Способ применения и дозы
Наружно. Акридерм СК наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 р/день — утром и вечером.

Другая частота применения может быть установлена врачом, исходя из тяжести заболевания. В легких случаях мазь достаточно применять, как правило, 1 р/день; при более тяжелых поражениях может понадобиться более частое применение.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Туберкулез кожи.
- Периоральный дерматит.
- Кожные проявления сифилиса.
- Ветряная оспа.
- Простой герпес.
- Кожные поствакцинальные реакции.
- Открытые раны.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 1 года).

Предостережения, контроль терапии
Если отмечаются признаки повышенной чувствительности или раздражения кожи, связанные с применением препарата, следует прекратить лечение и подобрать пациенту адекватную терапию.

При продолжительном лечении, при нанесении препарата на обширные поверхности кожи, при использовании окклюзионных повязок, а также у детей возможна системная абсорбция ГКС.

Детям с 1 года препарат назначают только по строгим показаниям и под врачебным контролем, т.к. возможно развитие системных побочных эффектов, связанных с бетаметазоном. При применении препарата на обширных поверхностях и/или под окклюзионной повязкой возможно подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развитие симптомов гиперкортицизма, может наблюдаться снижение экскреции гормона роста, повышение внутричерепного давления.

На коже лица чаще, чем на других поверхностях тела, после длительного лечения ГКС местного действия могут проявляться атрофические изменения; курс лечения в этом случае не должен превышать 5 дней.

Акридерм СК не предназначен для применения в офтальмологии. Избегать попадания препарата в глаза.

При длительном использовании препарата его отмену следует проводить постепенно.

Безопасность местного применения ГКС у беременных женщин не установлена; назначение лекарственных препаратов этой группы в период беременности оправдано только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. Во время беременности препараты этой группы не следует применять в высоких дозах или длительное время.

Не установлено, может ли местное применение ГКС стать причиной появления их в молоке матери, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Передозировка
Острая передозировка маловероятна, однако при чрезмерном или длительном применении препарата возможна хроническая передозировка, сопровождающаяся признаками гиперкортицизма: гипергликемия, глюкозурия, обратимое угнетение функции коры надпочечников, проявление синдрома Кушинга.

Лечение: показано соответствующее симптоматическое лечение. В случае хронического токсического действия рекомендуется постепенная отмена препарата.

Взаимодействие
Взаимодействия препарата с другими ЛС не выявлено.

Регистрационное удостоверение:
Р № 000683/01-2001 от 02.10.2001

Аморолфин (Amorolfine)

Противогрибковые ЛС

Форма выпуска
Р-р д/нар. прим. 50 мг

Механизм действия
Противогрибковый препарат, обладает фунгистатическим и фунгицидным действием. Повреждает клеточную мембрану грибов, в основном за счет нарушения синтеза стеролов. Снижает содержание эргостерола, вызывает накопление аномальных неплоскостных стериоизомеров стеролов.

Основные эффекты
Активен в отношении:
- дрожжевых грибов рода *Candida* spp., *Pityrosporum* spp., *Malassezia* spp., *Cryptococcus* spp.,

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 628

дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.);
- плесневых грибов (*Altemaria, Hendersonula, Scopulariopsis*);
- грибов *Dematiaceae* (*Cladosporium, Fonsecaea, Wangiella*);
- диморфных грибов (*Coccidioides, Histoplasma* spp., *Sporothrix*);
- актиномицетов.

Фармакокинетика
При нанесении лака для ногтей аморолфин **проникает** в ногтевую пластинку и далее в ногтевое ложе. Системная **абсорбция** незначительна.

Показания
- Онихомикозы, вызванные дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами (в том случае, если поражено не более $^{2}/_{3}$ ногтевой пластинки).
- Профилактика грибковых поражений ногтей.

Способ применения и дозы
Наружно. Р-р наносят на пораженные ногти 1 или 2 р/нед.

Перед нанесением с помощью прилагаемой одноразовой пилки удаляют пораженные участки, затем поверхность очищают ватными тампонами, смоченными этанолом, перед повторным нанесением р-ра процедуру повторяют.

Лечение продолжают непрерывно, пока не вырастет новый ноготь и пораженные участки не будут вылечены (в среднем 6 мес для ногтей на пальцах кистей и 9—12 мес — для пальцев стоп).

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Период новорожденности и ранний детский возраст.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии
- Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей или накладными ногтями.
- При работе с органическими растворителями следует надевать непроницаемые перчатки.
- Пилки, использованные для обработки пораженных ногтей, не следует использовать для обработки здоровых ногтей.

Побочные эффекты
- Жжение (в месте нанесения).
- Гиперемия и зуд (в месте нанесения).

Синонимы
Лоцерил (Франция)

А-Пар (A-Par)

Лаборатории Фармижьен-Скат (Франция)

Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид (Esdepallethrine/Piperonyl butoxide)
Противопаразитарные дезинфекционные ЛС

Форма выпуска
Аэрозоль в баллонах

Показания
А-Пар применяют для уничтожения чесоточных клещей и вшей на одежде и постельных принадлежностях людей, пораженных чесоткой и педикулезом, а также для дезинсекции помещений и предметов обстановки в очагах педикулеза и чесотки.

Способ применения
Для достижения полной дезинсекции изделий, которые могли быть заражены паразитами, необходимо прокипятить или выстирать при высокой температуре (не менее 55° С) нательное и постельное белье, полотенца, другие туалетные принадлежности, одежду, которые использовались в течение 3—4 дней до обнаружения паразитов.

Вещи, которые не подлежат кипячению и стирке при температуре выше 55° С, следует обработать препаратом А-Пар.

А-Пар наносят на всю площадь поверхности вещей (верхнюю одежду, матрацы, подушки, одеяла или поверхность пола и других предметов, с которыми соприкасался больной чесоткой или педикулезом: дверные ручки, стулья, кушетка, мягкая мебель и т.п.), периодически нажимая на распылительную головку и удерживая баллон на расстоянии 30—40 см от обрабатываемой поверхности.

Одеяла, подушки, матрацы и одежду необходимо подвергать двусторонней обработке. Особое внимание следует уделить швам и складкам на внутренней стороне одежды. Рекомендуется одновременно обрабатывать предметы одежды и постельные принадлежности всех совместно проживающих лиц во избежание повторного заражения.

Расход средства на 1 м² составляет 14 г (что соответствует 14 с распыления), использование одного баллона весом 125 г позволяет обработать комплект вещей 2—3 человек или 9 м² поверхности в помещении.

А-Пар не оставляет пятен на тканях, не требует последующей стирки или чистки обработанных вещей.

Распылять при температуре не ниже +10° С.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 629

Предостережения, контроль терапии

Распыление препарата необходимо проводить при открытых окнах или форточке. Обработанные вещи можно использовать только после проветривания в течение нескольких часов (после исчезновения запаха препарата).

Нельзя распылять препарат вблизи открытого огня и неостывших нагревательных приборов.

В случае попадания в глаза и на кожу их следует промыть водой.

Хранить отдельно от пищевых продуктов в местах, недоступных детям.

Предохранять от действия прямых солнечных лучей и нагревания выше 50° С.

Не разбирать и не давать детям.

Регистрационное удостоверение:
№ 063-0048/9 от 12.07.2000

Аргосульфан (Argosulfan)

Фармзавод «Ельфа АО» (Польша)

Сульфатиазол серебра (Sulfathiazole silver)
Противомикробные ЛС, сульфаниламид

Форма выпуска и состав

Крем д/нар. прим. в алюминиевых, внутри лакированных литографированных тубах по 15 и 40 г или в коробках из полипропилена, в пачках или коробках картонных по 400 г
1 г крема содержит:
активное вещество: сульфатиазол серебра 20 мг;
вспомогательные вещества: парафин жидкий, цетостеариловый спирт, вазелин, натрия лаурилсульфат, глицерол, пропилгидроксибензоат, метилгидроксибензоат, калия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, вода для инъекций

Механизм действия

Аргосульфан крем — антибактериальный препарат местного применения, способствующий заживлению ран (ожоговых, трофических, гнойных и т.д.), обеспечивает эффективную защиту ран от инфицирования, купирует боль и жжение в ране, сокращает время лечения и время подготовки раны к пересадке кожи, во многих случаях приводит к улучшению состояния, исключающему необходимость проведения трансплантации.

Входящий в состав крема сульфаниламид — сульфатиазол серебра — является противомикробным бактериостатическим средством, он обладает широким спектром антибактериального бактериостатического действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Механизм противомикробного действия сульфатиазола — угнетение роста и размножения микробов — связан с конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита — тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробной клетки. Присутствующие в препарате ионы серебра усиливают антибактериальное действие сульфаниламида — тормозят рост и деление бактерий путем связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Кроме того, ионы серебра ослабляют сенсибилизирующие свойства сульфаниламида.

Благодаря гидрофильной основе крема, имеющей оптимальное pH и содержащей большое количество воды, обеспечивается болеутоляющее действие и увлажнение раны, способствующее хорошей переносимости, облегчению и ускорению заживления раны.

Благодаря минимальной резорбции препарата он не оказывает токсического действия.

Фармакокинетика

Содержащийся в препарате сульфатиазол серебра обладает небольшой растворимостью, в результате чего после местного применения **концентрация** лекарства в ране длительно поддерживается на одинаковом уровне. Только незначительное количество сульфатиазола серебра оказывается в кровотоке, после чего подвергается в печени ацетилированию.

В моче находится в виде неактивных метаболитов и частично в неизмененном виде. **Абсорбция** сульфатиазола серебра увеличивается после применения лекарства на обширных раневых поверхностях.

Показания

- Ожоги различной степени, любой природы (термические, солнечные, химические, электрическим током, лучевые и т.д.); обморожения.
- Пролежни; трофические язвы голени различного генеза (в т.ч. при хронической венозной недостаточности, облитерирующем эндартериите, нарушениях кровоснабжения при сахарном диабете, роже и т.д.).
- Гнойные раны; мелкие бытовые травмы (порезы, ссадины).
- Инфицированные дерматиты, импетиго, простой контактный дерматит, микробная экзема, стрептостафилодермия.

Способ применения и дозы

Местно, как открытым методом, так и под окклюзионные повязки.

После очищения и хирургической обработки на рану наносят препарат с соблюдением условий стерильности толщиной 2—3 мм 2—3 р/день. Рана во время лечения должна быть вся покрыта кремом. Если часть раны откроется, необходимо дополнительно нанести крем. Наложение окклюзионной повязки — возможно, но не является обязательным.

A_.qxd 04.02.05 17:55 Page 630

Крем наносится до полного заживления раны или до момента пересадки кожи. В случае нанесения крема на инфицированные раны может появиться экссудат. Перед применением крема необходимо промыть рану 0,1% водным р-ром хлоргексидина, 3% водным р-ром борной кислоты или другим антисептиком.

Максимальная суточная доза — 25 г. **Максимальная продолжительность лечения** — 60 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к сульфатиазолу и другим сульфаниламидам.
- Врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Недоношенность, грудной возраст до 2 мес (риск развития «ядерной» желтухи).

Предостережения, контроль терапии

При печеночной и/или почечной недостаточности необходимо контролировать концентрацию сульфатиазола в сыворотке крови.

Во время беременности и кормления грудью препарат можно назначать только в случае, если поверхность ожога не превышает 20% поверхности тела и лечебная польза для матери больше, чем возможный риск для ребенка.

С осторожностью назначать:

- больным в состоянии шока с обширными ожогами из-за невозможности сбора полноценного аллергологического анамнеза.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции, местные реакции (жжение, зуд, гиперемия кожи).
- При длительном применении — лейкопения, десквамативный дерматит.

Передозировка

Случаи передозировки не зарегистрированы.

Взаимодействие

Не рекомендуется применять вместе с другими местными ЛС. Фолиевая кислота и ее структурные аналоги способны ослаблять противомикробное действие сульфатиазола.

Регистрационное удостоверение:
П № 014888/01-2003 от 04.04.2003

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 631

Б

Базирон АС (Basiron AC)

Лаборатория Галдерма (Франция)

Бензоила пероксид (Benzoyl peroxide)
Дерматопротекторы

Форма выпуска

Гель 5% на водной основе

Механизм действия

Проявляет мощную противомикробную активность в отношении *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Заметным преимуществом препарата базирон АС является комбинация бензоила пероксида 5% с акриловым кополимером (*Acrylates copolymer* — АС), что обеспечивает контролируемую абсорбцию избытка кожного сала и постепенное высвобождение глицерина из акрилового кополимера для смягчения и увлажнения сухой и чувствительной кожи.

Основные эффекты

- Оказывает комедонолитическое и противовоспалительное действие.
- Улучшает оксигенацию тканей, подавляет продукцию кожного жира в сальных железах.

Фармакокинетика

При наружном применении в незначительном количестве **абсорбируется** в системный кровоток в виде бензоевой кислоты, которая быстро **выводится** из организма почками. Данных о кумуляции в тканях нет.

Показания

- Угревая болезнь.
- Акне легкой и средней степени тяжести папулопустулезной формы при преобладании пустулезных элементов (ЛС выбора).
- Акне более тяжелых форм — в комбинации с другими противоугревыми ЛС, как местными (ретиноиды: адапален), так и системными (антибиотики и др.).

Способ применения и дозы

Местно. Наносить гель на чистую и сухую поверхность пораженных участков кожи 1—2 р/сут (утром или вечером). Терапевтический эффект развивается после 4 нед лечения, стойкое улучшение — после 3 мес. **Поддерживающая терапия**: длительность курса при условии регулярных перерывов не ограничена (устойчивость микроорганизмов не развивается). **Монотерапия**: 1—2 р/сут. При лечении вульгарных угрей с преобладанием воспалительных элементов через 2—4 нед при уменьшении папул-пустул можно перейти на монотерапию дифферином. **Комбинированная терапия**: дифферин крем 1 р/сут (на ночь) и базирон АС 1 р/сут (утром); при чувствительной коже: дифферин 1 р/сут и базирон АС 1 р/2—3 сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 12 лет).

Предостережения, контроль терапии

- Комбинация антибиотиков (местных и системных) с бензоил-пероксидом снижает риск развития устойчивых штаммов к антибиотикам.
- Не рекомендуется одновременное использование средств с подсушивающим или раздражающим эффектом (например, духов или этанолсодержащих средств).

С осторожностью назначать:

- при беременности и в период кормления грудью.

Побочные эффекты

Со стороны кожи и ее производных:

- местное раздражение;
- сухость кожи;
- аллергические реакции (редко).

Регистрационное удостоверение:
П № 014057/01-2002 от 03.06.2002

Банеоцин® (Baneocin®)

Biochemie GmbH (Австрия)

Бацитрацин цинк/неомицин сульфат (Bacitracin zinc/Neomycin sulfate)
Комбинированные ЛС. Антибиотики

Форма выпуска и состав

Мазь д/нар. прим.: 1 г содержит бацитрацин цинк 250 МЕ и неомицин сульфат 5000 МЕ (5 мг), туба 20 г

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 632

Пор. д/нар. прим.: 1 г содержит бацитрацин цинк 250 МЕ и неомицин сульфат 5000 МЕ (5 мг),
пластиковый контейнер 10 г

Механизм действия
Банеоцин является комбинацией антибиотиков и содержит два высокоэффективных бактерицидных антимикробных препарата: бацитрацин и неомицин с синергическим действием. Бацитрацин — полипептидный антибиотик, активен в отношении грамположительных (гемолитические стрептококки, стафилококки, *Clostridia* и др.) и некоторых грамотрицательных патогенных микроорганизмов. Устойчивость к бацитрацину чрезвычайно редка. Неомицин — аминогликозидный антибиотик, действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (стафилококки, *Proteus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli* и др.).

Показания
Банеоцин порошок:
- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности (мокнущее контагиозное импетиго, инфицированные варикозные язвы, инфицированная экзема, бактериальный пеленочный дерматит);
- профилактика пупочной инфекции у новорожденных, после хирургических (дерматологических) процедур.

Банеоцин мазь:
- очаговые инфекции кожи (фурункулы, карбункулы после оперативного лечения, фолликулит волосистой части головы, гнойный гидраденит, паронихия, псевдофурункулез);
- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности (контагиозное импетиго, инфицированные варикозные язвы, при вторичной бактериальной инфекции при дерматозах, порезах, ссадинах, ожогах, в косметической хирургии и трансплантации кожи; после больших и малых хирургических вмешательств).

Способ применения и дозы
У взрослых и **детей** порошок применяется 2—4 р/сут, мазь — 2—3 р/сут. У больных с ожогами, занимающими более 20% поверхности тела, порошок Банеоцин не должен применяться чаще чем 1 р/сут, особенно в случае снижения функции почек. При местном применении доза неомицина не должна превышать 1 г/сут (соответствует 200 г порошка или мази) в течение 7 дней. При повторном курсе максимальная доза должна быть снижена вдвое.

Регистрационное удостоверение:
П-8-242 № 011271 от 26.07.2004

Батрафен (Batrafen)
Авентис (Германия)

Циклопирокс (Ciclopirox)
Противогрибковые ЛС

Форма выпуска
Лак для ногтей 8%

Механизм действия
Батрафен — противогрибковый фунгицидный препарат широкого спектра действия. Активен в отношении основных возбудителей онихомикозов, в т.ч. *Trichophyton rubrum, Epidermophyton floccosum, Candida albicans, Scopulariopsis brevicautus, Microsporum canis, Malassezia furfur*, отдельных штаммов бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных).

Фармакокинетика
При нанесении на ноготь препарат **проникает** в ногтевую пластинку в течение первых часов с момента аппликации. При грибковом поражении ногтей степень проникновения препарата увеличивается.

Эффективная **концентрация** активного вещества в ногтях пальцев рук достигается после 7 дней лечения, а в ногтях пальцев ног — через 14 дней терапии. Для проникновения препарата в более глубокие слои, контактирующие с ногтевой подушкой, может потребоваться от 14 до 30 дней. Батрафена накапливается в ногтях пальцев ног в 4 раза больше, чем в ногтях пальцев рук. Препарат обнаруживается в сыворотке крови после его нанесения на ногти всех пальцев рук. Эффективная концентрация препарата сохраняется в течение 7—14 дней после прекращения лечения. Препарат глубоко проникает в ноготь и длительно депонируется в месте инфекции.

Показания
Лечение онихомикозов. Батрафен наиболее эффективен на ранних стадиях онихомикоза с дистальным типом поражения ногтей (не более половины или $^1/_3$ ногтя), без вовлечения матрикса.

Способ применения и дозы
Перед первым **нанесением** удаляют как можно большую часть пораженного ногтя и напиливают его для создания неровной поверхности. Лак наносят тонким слоем на пораженный ноготь 1 р/сут через день в течение 1-го месяца, в течение 2-го месяца — 2 р/нед, в течение 3-го месяца — 1 р/нед. Курс терапии в зависимости от тяжести поражения длится от 4 нед и более, в среднем 12 нед, но не должен превышать 6 мес.

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 633

Один раз в неделю весь слой лака удаляют с помощью обычного растворителя либо после теплой ванночки, соскабливая верхний слой и стремясь удалить как можно больше пораженной ткани.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к препарату.
- Беременность.
- Период лактации (кормление грудью на время лечения прекращают).
- Детский возраст (до 10 лет).

Предостережения, контроль терапии
Необходимо избегать попадания Батрафена в глаза. Не рекомендуется сочетать препарат с косметическими лаками для ногтей. При длительном применении препарата возможна сенсибилизация. После вскрытия флакона препарат можно хранить при комнатной температуре в защищенном от света месте до 3 мес. При повреждении лакового слоя достаточно снова смазать поврежденные участки препаратом.

Терапевтический эффект при онихомикозах зависит от регулярного проведения дезинфекции обуви (перчаток) все время до отрастания здоровых ногтей.

Побочные эффекты
Местные реакции, в т.ч. аллергические, наблюдаются редко. При этом возможны зуд, жжение или раздражение кожи, гиперемия и шелушение кожи около пораженного ногтя.

Регистрационное удостоверение:
П № 014937/02 от 29.04.2004

Бензилбензоат (Benzylbenzoate)

Противопаразитарные ЛС

Форма выпуска
Мазь д/нар. прим. 100, 200 мг/мл
Субст.-жидк. [маслянистая]
Эмульсия д/нар. прим. 200 мг/мл
Гель д/нар. прим. 200 мг/мл

Механизм действия
Противопаразитарный препарат для наружного применения. Проходит хитиновый покров и накапливается в организме клеща в токсических концентрациях.

Основные эффекты
- Оказывает токсическое действие в отношении чесоточного клеща и всех видов вшей (гибель вшей наступает через 2—5 ч, клещей — через 7—32 мин).
- Вызывает гибель личинок и взрослых особей чесоточных клещей; не действует на яйца.

Фармакокинетика
Проникает в верхние слои эпидермиса, **не всасывается** в системный кровоток.

Показания
- Чесотка (для мази и эмульсии).
- Ранее (в настоящее время не рекомендовано) — педикулез лобковый и волосистой части головы (для мази).

Способ применения и дозы
Чесотка: мазь наносят после мытья на ночь на весь кожный покров, исключая лицо и волосистую часть головы, втирают руками, которые не моют до утра, на одно втирание расходуется 30—40 г мази. На 4-й день обработку повторяют, на 5-й день назначают мытье со сменой нательного и постельного белья.

Применяют также водно-мыльную эмульсию бензилбензоата (20% — для взрослых и 10% — для детей). Готовят ее следующим образом: в 780 мл теплой кипяченой воды растворяют 20 г зеленого мыла (можно использовать натруганное кусковое мыло, шампунь) и добавляют 200 мл бензилбензоата. Водно-мыльная эмульсия сохраняет свою эффективность в течение 7 дней после приготовления, перед втиранием тщательно взбалтывают. Полученную эмульсию втирают в кожу ватно-марлевым тампоном дважды по 10 мин с 10-минутным перерывом 2 дня подряд. После обработки проводят смену нательного и постельного белья. На 3-й день больной моется и вновь меняет белье. Лечение эмульсией проводят по схеме в течение 4 дней: в 1-й день лечения, после тщательного мытья под душем водой с мылом, пациент втирает эмульсию (100 мл) в кожу рук, туловища и ног. После 10 мин перерыва процедуру повторяют. На 2-й и 3-й дни лечения делают перерыв, при этом остатки бензилбензоата не смывают. На 4-й день вечером больной моется с мылом и втирает оставшуюся эмульсию (около 100 мл). Не следует мыть руки в течение 3 ч; в последующем руки обрабатывают эмульсией после каждого мытья. После каждой обработки кожи необходимо сменить белье.

Детям до 5 лет препарат разводят кипяченой водой в соотношении 1:1.

При лечении головного педикулеза (в настоящее время используют более эффективные ЛС) мазь втирают в кожу волосистой части головы и волосы, после этого голову повязывают хлопчатобумажной тканью. **При лобковом педикулезе** мазь втирают в кожу лобка, живота, ягодиц, половых органов, паховых складок и внутренней поверхности бедер. При различных видах педикулеза мазь втирают в 1-е, 3-и и 7-е сут, после завершения лечения назнача-

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 634

ют мытье с мылом, а волосы споласкивают 3% р-ром уксусной кислоты. Обязательна дезинфекция нательного и постельного белья, верхней одежды и головных уборов. **Для взрослых** применяют 20% мазь, **для детей** — 10%. На участках с нежной кожей мазь наносится без интенсивного втирания.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 3 лет).

Предостережения, контроль терапии
- Перед началом лечения больному целесообразно принять горячий душ для механического удаления с поверхности кожи клещей, а также разрыхления поверхностного слоя эпидермиса (для облегчения проникновения препарата).
- После каждого вынужденного мытья рук необходимо их вновь обработать.
- Следует избегать попадания мази в глаза.

Побочные эффекты
- Жжение.
- Аллергические реакции.
- Гиперемия кожи.

Синонимы
Антискаб (Россия), Бензилбензоат медицинский (Россия, Украина), Бензилбензоата медицинского мазь (Россия), Бензилбензоата эмульсия 20% (Россия, Украина), Бензилбензоата мазь (Россия), Бензилбензоата гель (Россия), Бензилбензоат (Россия, Украина, Беларусь), Бензилбензоата медицинского мазь (Россия), Бензилбензоат-Русфар (Россия), Бенсокрил (Россия)

Бензоила пероксид (Benzoyl peroxide)

Дерматотропные ЛС.
Антисептики и дезинфицирующие ЛС

Форма выпуска
Гель д/нар. прим. 25, 50, 100 мг/мл

Механизм действия
Оказывает противомикробное действие в отношении грамположительных бактерий: *Propionibacterium, Staphylococcus epidermidis.* Снижает образование жира сальными железами кожи.

Основные эффекты
- Средство для лечения угревой сыпи, оказывает противомикробное, кератолитическое действие.
- Улучшает оксигенацию тканей.
- Улучшает процесс грануляции язв нижних конечностей.

Фармакокинетика
При местной аппликации практически **не всасывается**. Небольшое количество **абсорбируется** кожей, **метаболизируется** в бензойную кислоту и в виде бензоата **выводится** почками.

Показания
- Вульгарные угри (в т.ч. сливные угри — в составе комплексной терапии).
- Язвы голеней различного генеза (в т.ч. трофические).

Способ применения и дозы
Местно. **Для лечения угревой сыпи** тонкий слой 5% геля наносят на пораженные участки кожи 1 р/сут в течение 2—3 нед; затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений.

При лечении язв голеней применяют 10% гель с наложением окклюзионной повязки 2 р/сут в течение 2—3 нед. Лосьон применяют для промывания пораженных участков 1—2 р/сут до исчезновения симптомов.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии
- Следует избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки.

С осторожностью назначать:
- при беременности;
- в период лактации;
- в детском возрасте (до 12 лет).

Побочные эффекты
- Гиперемия кожи.
- Аллергические реакции.
- Сухость кожи.
- Местнораздражающее действие.

Синонимы
Базирон АС (Франция), Экларан 5 (Франция), Экларан 10 (Франция)

Бетаметазон (Betamethasone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска
Табл. 0,5 мг
Р-р д/ин.
Сусп. д/ин.
Крем 0,05; 0,064; 0,1; 1%
Капли глазн./ушн. 0,1%

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 635

Капли глазн. 0,1% с мазью
Мазь глазн. 0,1%
Мазь 0,05; 0,1%

Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-kB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия ГКС связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-kB — IkBa. В зависимости от дозы эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях.

Основные эффекты

- Противовоспалительный эффект развивается вследствие ингибирования активности фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов (медиаторов воспаления). Стабилизация лизосомальных мембран, вызываемая бетаметазоном, снижает концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления.
- Противоаллергический эффект связан с уменьшением числа циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань, подавлением образования антител.
- Иммунодепрессивное действие обусловлено подавлением функции лейкоцитов, тканевых макрофагов, уменьшением числа циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, уменьшением образования антител.
- Антиэкссудативное действие обусловлено уменьшением проницаемости капилляров, вызванным высвобождением гистамина.

Фармакокинетика

После п/о приема быстро **абсорбируется** из ЖКТ. Максимальный эффект при приеме внутрь развивается через 1—2 ч. В плазме **связывается** с белками (64%). Легко проходит гистогематические барьеры, включая плацентарный. **Метаболизируется** в печени с образованием преимущественно неактивных метаболитов. **Выводится** в основном почками, незначительная часть — с желчью.

Системное **всасывание** после наружного применения составляет 12—14%. При местной аппликации интенсивность абсорбции зависит от ряда факторов: растворителя (полипропиленовые компоненты улучшают диффузию), состояния эпидермального покрова (воспаление и кожные заболевания повышают всасывание).

Показания

Для приема внутрь:
- первичная или вторичная недостаточность надпочечников;
- врожденная гиперплазия надпочечников;
- острый (негнойный) и подострый тиреоидит;
- гиперкальциемия;
- коллагеновые болезни;
- симптоматический саркоидоз;
- синдром Леффлера;
- бериллиоз;
- ревматические заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, дерматомиозит, склеродермия);
- идиопатическая или вторичная тромбоцитопения у взрослых;
- аутоиммунная гемолитическая анемия;
- эритробластопения;
- эритроидная гипопластическая анемия;
- трансфузионные реакции;
- лейкемия и лимфома у взрослых и острая лейкемия у детей (в качестве паллиативной терапии);
- аллергические заболевания;
- язвенный колит.

Для парентерального введения:
- недостаточность коры надпочечников, в т.ч. для профилактики недостаточности надпочечников у пациентов, которые получают ГКС длительно;
- шок;
- отек мозга;
- повышенное внутричерепное давление;
- профилактика и лечение трансфузионных реакций;
- острый тиреоидит и тиреотоксический криз;
- стимуляция родовой деятельности до 32-й недели беременности или при неизбежности преждевременных родов до 32-й недели беременности вследствие возможных акушерских осложнений;
- острые аллергические реакции;

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 636

- круп при дифтерии (в комбинации с соответствующей противомикробной терапией).

Внутрисуставное введение:
- остеоартрит;
- остеоартроз;
- ревматоидный артрит;
- травматический артрит;
- остеохондрит;
- острый подагрический артрит;
- тендосиновит.

Местное применение (мазь, крем, лосьон):
- дискоидная красная волчанка;
- различные типы экзем (атопическая, детская, нумулярная);
- узловатая почесуха Гайда;
- эксфолиативный дерматит;
- атопический дерматит;
- псориаз;
- радиационный дерматит;
- простой дерматит;
- себорейный дерматит;
- солнечный дерматит;
- зуд (кожный или аногенитальный);
- мультиформная экссудативная эритема;
- эритродермия;
- пузырчатка;
- грибовидный микоз;
- заболевания глаз или уха с выраженным аллергическим или воспалительным компонентом.

Способ применения и дозы

При приеме **внутрь** суточная доза **для взрослых** — 0,25—8 мг, **для детей** — 17—250 мг/кг. Внутриартикулярно и периартикулярно разовая доза составляет 0,4—6 мг.

Для **в/в** введения (струйно медленно или капельно) разовая доза составляет 4—8 мг, при необходимости возможно увеличение до 20 мг, поддерживающая доза составляет, как правило, 2—4 мг. Разовая доза для в/м введения составляет 4—6 мг.

Субконъюнктивально разовая доза составляет 2 мг.

Местно: тонким слоем (мазь, крем) на пораженный участок кожи 2—6 р/сут. При применении бетаметазона у детей, а также у больных с поражениями лица курс лечения не должен превышать 5 дней.

Противопоказания

Для системного применения (внутрь и парентерально):
- гиперчувствительность к бетаметазону;
- системные микозы;
- герпетические заболевания;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения;
- синдром Иценко—Кушинга;
- период вакцинации;
- преэклампсия, эклампсия, наличие симптомов поражения плаценты;
- сердечная недостаточность III ст.;
- туберкулез (активная форма при отсутствии специфического лечения), сифилис;
- сахарный диабет;
- печеночная недостаточность;
- тромбофлебит.

Для внутрисуставного введения:
- «нестабильные» суставы;
- предшествующая артропластика;
- инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей и межпозвонковых пространств.

Для местного применения (мазь, крем, лосьон, капли):
- гиперчувствительность;
- кожные проявления сифилиса;
- кожные проявления туберкулеза кожи;
- бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания;
- трофические язвы голени, связанные с варикозным расширением вен;
- рак кожи, невус, атерома, меланома, гемангиома, ксантома, саркома;
- розацеа (розовые угри);
- вульгарные угри;
- поствакцинальные кожные реакции;
- у детей до 1 года — сыпь (на фоне опрелости).

При применении глазных/ушных капель:
- Гиперчувствительность, бактериальные, вирусные, грибковые, гнойные, туберкулезные заболевания глаз; глаукома; герпетический кератит, перфорация барабанной перепонки.

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:
- контролировать общий анализ крови, гликемию и глюкозурию, содержание электролитов в плазме;
- учитывать, что при п/о использовании дозы, превышающей 4 мг/сут, подавление активности гипоталамо-гипофизарной системы может развиться через 6—12 нед;
- при введении в сустав избегать чрезмерного растяжения суставной сумки;
- при терапии во время интеркуррентных инфекций, септических состояний, туберкулезе — одновременно проводить лечение антибиотиками;
- детям, которые находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
- учитывать, что бетаметазон нельзя использовать для лечения гиалиново-мембранной болезни новорожденных, вводить в нестабильные суставы, инфицированные зоны и межпозвонковые пространства;
- избегать попадания в глаза и на слизистую оболочку (в случае применения ЛС при обыкновенных или розовых угрях возможно обострение заболевания);

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 637

- учитывать, что глазные капли не назначают пациентам, которые носят мягкие контактные линзы, необходимо контролировать внутриглазное давление;
- при длительном местном назначении в больших дозах возможно развитие системного действия ГКС.

С осторожностью назначать:
- пациентам с дивертикулитом, эзофагитом, гастритом, недавно созданным анастомозом кишечника, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки;
- при хронической почечной недостаточности;
- при печеночной недостаточности;
- при системном остеопорозе, миастении;
- при АГ, сахарном диабете;
- при психических заболеваниях;
- при глаукоме;
- пациентам с гипоальбуминемией;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

Местно:
- при беременности;
- капли глазные или ушные грудным детям и детям младшего возраста.

Побочные эффекты

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- нарушение сна;
- эйфория;
- возбуждение;
- тревожность;
- депрессия;
- психоз;
- психическая лабильность;
- эпилепсия;
- судороги мышц.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- повышение АД;
- миокардиодистрофия;
- аритмии.

Со стороны системы крови:
- повышенный риск развития тромбозов и эмболий, гиперкоагуляция, коллапс (при быстром введении больших доз).

Со стороны эндокринной системы:
- ухудшение течения сахарного диабета;
- «стероидный» диабет;
- синдром Иценко—Кушинга;
- подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- атрофия коры надпочечников;
- дисменорея;
- гирсутизм;
- стрии;
- угри;
- уменьшение синтеза СТГ и, как следствие, задержка роста у детей.

Со стороны обмена веществ:
- гипокалиемия;
- гипергликемия;
- глюкозурия;
- гиперлипопротеинемия;
- задержка натрия и воды в организме (не столь значительна, как при применении других ГКС);
- повышение массы тела.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- компрессионные переломы позвонков;
- патологические переломы трубчатых костей;
- «стероидная» миопатия;
- мышечная слабость;
- снижение мышечной массы;
- асептический некроз головки бедренной кости.

Со стороны органа зрения:
- стероидный экзофтальм;
- трофические поражения роговицы;
- катаракта;
- глаукома;
- субкапсулярная катаракта.

Со стороны пищеварительной системы:
- «стероидная» язва желудка или 12-перстной кишки.

Другие эффекты:
- активация инфекционных заболеваний;
- синдром «отмены» (анорексия, тошнота, заторможенность, миалгия, оссалгия, общая слабость).

При длительном применении в период беременности — нарушение роста плода; в III триместре — атрофия коры надпочечников у плода.

После **в/в** введения — панникулит, жжение, зуд в перианальной области.

Местные реакции при внутрисуставном введении:
- артралгия;
- раздражение в месте введения;
- депигментация;
- стерильный абсцесс;
- атрофия кожи;
- резорбтивные побочные эффекты (при дозе более 40 мг).

При наружном применении со стороны кожи и ее производных:
- жжение;
- кожный зуд;
- стероидные угри;
- стрии;
- сухость кожи;
- фолликулит;
- гипертрихоз;
- потница;
- вторичные инфекции кожи и слизистых оболочек.

При длительном применении:
- атрофия кожи;
- местный гирсутизм;
- телеангиэктазия, пурпура;
- гипопигментация;
- при нанесении на большие поверхности возможны системные проявления (гастрит, язвенная болезнь).

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 638

При применении капель (глазные, ушные):
- повышение внутриглазного давления;
- субкапсулярная катаракта (при длительном применении);
- раздражение;
- боль;
- зуд;
- жжение;
- дерматит.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, расстройства сна, эйфория, возбуждение.

Лечение: на фоне постепенной отмены ЛС поддержание жизненно важных функций, коррекция электролитного баланса, антациды, фенотиазины, литийсодержащие ЛС; при синдроме Иценко—Кушинга — аминоглутетимид.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Андрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Антигистаминные ЛС	Повышение риска развития глаукомы
Антикоагулянты	Снижение антикоагуляционной активности
Барбитураты	Ослабление действия бетаметазона
Вакцины	Понижение эффективности вакцинации из-за снижения выработки антител
Гипотензивные ЛС	Снижение эффективности гипотензивных ЛС
Гликозиды наперстянки	Повышение риска развития аритмии
Диуретики	Повышение риска развития гипокалиемии. Снижение диуретической активности
М-холиноблокаторы	Повышение риска развития глаукомы
Нитраты	Повышение риска развития глаукомы
НПВС	Повышение риска развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ
Пероральные гипогликемические ЛС	Снижение гипогликемического эффекта
Пероральные контрацептивы	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь, повышение АД
Салицилаты	Снижение концентрации салицилатов в крови
Стероидные анаболики	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Трициклические антидепрессанты	Повышение риска развития глаукомы
Эстрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Азатиоприн	Повышение риска развития катаракты
Букарбан	Повышение риска развития катаракты
Парацетамол	Повышение риска развития побочных эффектов парацетамола — поражения печени
Инсулин	Снижение гипогликемического эффекта инсулина
Празиквантел	Уменьшение концентрации бетаметазона в сыворотке крови
Ритодрин	Повышение возможности развития отека легких у беременных
Рифампицин	Снижение терапевтических эффектов бетаметазона
Фенитоин	Снижение терапевтических эффектов бетаметазона
Этанол	Повышение риска развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ

Синонимы

Акридерм (Россия), Белодерм (Хорватия), Бетамикотер (Испания), Бетазон (Россия), Бетакортал (Иран), Бетам-Офталь (Германия), Бетновейт (Великобритания), Валодерм (Индия), Дипролен (Бельгия), Дипроспан (США), Кутерид (Словения), Персиват (ЮАР), Флостерон (Словения), Целестодерм-В (США), Целестон (США)

Бифоназол (Bifonazole)

Азолы

Форма выпуска

Р-р д/нар. прим. 1%
Крем 1%

Механизм действия

Нарушение синтеза эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны гриба, что приводит к изменению ее структуры и свойств.

Основные эффекты

Действует фунгицидно на дерматофиты (трихофитон, микроспорум, эпидермофитон); фунгистатически — на дрожжеподобные, плесневые грибы (*A. ferrus, S. brevicaulis*); *M. fufur.* Активен в отно-

`_.qxd 04.02.05 16:23 Page 639

шении *C. minutissimum* (МПК колеблется в диапазоне от 0,5 до 2 мг/л), грамположительных кокков, за исключением энтерококков (МПК 4—16 мг/л).

Фармакокинетика

Всасывание — практически не всасывается. **Абсорбируется** при местном применении 0,6—0,8% здоровой и 2—4% воспаленной кожей. Хорошо **проникает** в пораженные слои кожи. $T_{1/2}$ в коже 19—32 ч (зависит от ее плотности). Через 6 ч после применения **концентрация** в коже достигает минимальной подавляющей или во много раз ее превосходит для основных грибов, вызывающих дерматомикозы: 1 мг/см^2 в верхнем слое эпидермиса (*Stratum corneum*), 5 мг/см^2 в *Stratum papillare* (зависит от ее плотности). Продолжительность нахождения в коже для крема — 48—72 ч, для р-ра — 36—48 ч.

Показания

- Микроспория.
- Трихофития гладкой кожи и волосистой части головы.
- Фавус.
- Руброфития.
- Микозы стоп и кистей.
- Паховая эпидермофития.
- Разноцветный лишай.
- Эритразма.
- Поверхностный кандидоз кожи, кандидоз ногтевых валиков, ногтей, гениталий.
- Межпальцевая опрелость.
- Гипергидроз стоп.
- Онихомикоз.

Способ применения и дозы

Наружно.

При поражении грибами гладкой кожи кистей, стоп, крупных складок длительность лечения зависит от возбудителя, размера и локализации поражения.

Продолжительность лечения при микозах стоп и межпальцевых промежутков стопы — 3 нед; микозах тела, кистей и в складках кожи — 2—3 нед; разноцветном лишае, эритразме — 2 нед; поверхностных кандидозах кожи — 2—4 нед; при микозах волосистой части головы — 4 нед.

Курс лечения зависит от характера заболевания и составляет 2—5 нед, при гипергидрозе стоп используют присыпку — 2—3 нед. После ликвидации клинических проявлений микоза лечение продолжают 10—15 дней, применяя крем, р-р или присыпку 1 р/сут для профилактики рецидива.

При онихомикозах мазь или крем применяются для удаления ногтя с одновременным противогрибковым действием. Ногти пальцев рук или ног после нанесения на них мази или крема следует закрыть пластырем и повязкой на 24 ч. Повязку необходимо менять каждый день; при этом после снятия повязки палец руки или ноги следует опустить в теплую воду на 10 мин. После этого размягченная инфицированная ткань ногтя удаляется с помощью скребка. Затем обработанный ноготь высушивается, на него снова наносится крем и покрывается готовым к использованию пластырем. Лечение продолжают до тех пор, пока ложе ногтя не станет гладким и не будет удалена вся его размягченная часть (примерно 7—14 дней, в зависимости от величины пораженного участка и толщины ногтя).

Мазь или крем оказывают действие только на больную часть ногтя. Если возникает раздражение, то кожу вокруг ногтя следует смазать цинковой пастой. Для лечения маленьких ногтей пластырь следует разрезать пополам. После того как ноготь будет удален, следует проводить терапию пастой. Хотя клинически воспалительные явления на фоне лечения разрешаются быстро (зуд кожи в очагах поражения исчезает к 5-му дню, воспалительные явления — к 12—13-му дню, шелушение — к 13—14-му дню лечения), необходимо продолжать лечение не менее 3—4 нед, чтобы гарантировать санацию очагов инфекции.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. на цетилстеариновый спирт и ланолин).

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:

- избегать попадания в глаза;
- при отсутствии или недостаточной эффективности дополнительно обследовать пациента (состояние иммунитета, крови, эндокринной системы, микроциркуляции области поражения) и скорректировать лечение в соответствии с результатами обследования.

Применение у грудных детей возможно только под контролем врача.

В первые 3 мес беременности применяют только по строгим показаниям. Результат лечения онихомикозов зависит от тщательного удаления поврежденной части ногтя. Повторное использование прилагаемых пластырей после контакта с кремом невозможно, его следует заменить другим водонепроницаемым пластырем, предварительно соответствующим образом разрезанным.

С осторожностью назначать:

- пациентам грудного возраста;
- при беременности (I триместр).

Побочные эффекты

Местные реакции:

- гиперемия и раздражение кожи;
- чувство жжения;
- местные реакции по краям или на ложе ногтя (раздражение, гиперемия кожи, мацерация, шелушение, контактный дерматит);
- аллергические реакции.

Синонимы

Бифасам (Россия), Бифоназол (Испания), Бифосин (Россия), Бифоспор (Россия), Микоспор (Германия)

´_.qxd 04.02.05 16:23 Page 640

В

Видестим® (Videstim®)

Ретиноиды (Россия)

Ретинол (Retinol)
Дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Мазь 0,5%

Основные эффекты
- Эффективен при воспалительных заболеваниях и состояниях кожи, сопровождающихся сухостью и замедленным заживлением.

Показания
- Трещины, эрозии и ссадины.
- Дерматиты.
- Экземы.
- Атопический дерматит.
- Нейродермит (вне обострения).
- Хейлит.
- Возрастные изменения кожи.
- Заболевания кожи, связанные с нарушением процесса ороговения.
- Дерматозы (для активизации восстановительных процессов).
- Атрофия кожи после длительного применения глюкокортикоидных препаратов.

Способ применения и дозы
Местно. Наносить тонким слоем на пораженные участки кожи, предварительно обработанные антисептиком, 1—2 р/сут (вечером или утром и вечером), курс лечения 4—12 нед.

Регистрационное удостоверение:
Р № 001403/01-2002 от 18.05.2002

Вильпрафен® (Wilprafen®)

«Ямануучи Фарма С.п.А.» для «Генрих Мак Насл. ГмбХ и Ко. КГ»

Джозамицин (Josamycin)
Макролиды

Форма выпуска
Табл., п.о., 500 мг

Механизм действия
Бактериостатическая активность джозамицина обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Джозамицин высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila*,); грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes и Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), *Corynebacterium diphteriae*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens)*. Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору ЖКТ. Эффективен при резистентности к эритромицину, не индуцирует возникновение резистентности.

Показания
- Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции мочеполовой системы.
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей.
- Стоматологические инфекции.

Способ применения и дозы
Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков старше 14 лет составляет от 1 до 2 г и должна быть разделена на 2—3 приема.

Предостережения, контроль терапии
Разрешено применение джозамицина при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

Регистрационное удостоверение:
П № 012028/01 от 29.07.2004

´_.qxd 04.02.05 16:23 Page 641

Витамин Е (Vitamin E)

Антигипоксанты и антиоксиданты

Форма выпуска

Субст.-р-р [масл.] 5, 20 кг
Капс. 100, 200, 400 МЕ
Образец стандартный — жидкость
Пастилки жевательные 100 мг
Р-р для в/м введения [масл.] 50, 100, 300 мг/мл
Р-р для в/м введения [масл. — оливковое масло] 50, 100, 300 мг/мл
Р-р для в/м введения [масл. — персиковое масло] 50, 100, 300 мг/мл
Р-р для приема внутрь [масл.] 50, 100, 300 мг/мл
Субст.-пор. с матрицей из желатина и сахарозы
Субст.-пор.

Механизм действия

Жирорастворимый витамин, функция которого до конца остается невыясненной. Совместно с селеном тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот (компонент микросомальной системы переноса электронов), предупреждает гемолиз эритроцитов. Является кофактором некоторых ферментных систем.

Основные эффекты

- Как антиоксидант тормозит развитие свободнорадикальных реакций, предупреждает образование перекисей, повреждающих клеточные и субклеточные мембраны, что имеет важное значение для развития организма, нормальной функции нервной и мышечной систем.

Фармакокинетика

Абсорбция из 12-перстной кишки (требует присутствия солей желчных кислот, жиров, нормальной функции поджелудочной железы) — 50—80%. **Связывается** с β-липопротеинами крови. При нарушении обмена белков транспорт затрудняется. $ТС_{max}$ — 4 ч. **Депонируется** во всех органах и тканях, особенно в жировой ткани. **Проникает** через плаценту в недостаточных количествах: кровь плода проникает 20—30% от концентрации в крови матери. Проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени до производных, имеющих хиноновую структуру (некоторые из них обладают витаминной активностью). **Выводится** с желчью — более 90% (некоторое количество вновь всасывается и подвергается энтерогепатической циркуляции), почками — 6% (в виде глюкуронидов токофероновой кислоты и ее γ-лактона).

Выводится медленно, особенно у недоношенных и новорожденных, у которых возможна его кумуляция.

Показания

- Гиповитаминоз Е.
- Повышенная потребность организма в витамине Е (в т.ч. у новорожденных, недоношенных или с низкой массой тела, у детей младшего возраста при недостаточном поступлении витамина Е с пищей, при периферической невропатии, некротизирующей миопатии, α-, β-липопротеинемии, гастрэктомии, хроническом холестазе, циррозе печени, атрезии желчных путей, обструктивной желтухе, целиакии, тропической спру, болезни Крона, мальабсорбции, при парентеральном питании, беременности (особенно при многоплодной беременности), никотиновой зависимости, наркомании, в период лактации, при приеме колестирамина, колестипола, минеральных масел и железосодержащих продуктов, при назначении диеты с повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот).
- Новорожденным с низкой массой тела: для профилактики развития гемолитической анемии, бронхопульмональной дисплазии, осложнений ретролентальной фиброплазии.

Способ применения и дозы

Согласно нормам среднего суточного потребления витаминов, утвержденным МЗ РФ в 1991 г., потребность в витамине Е **для детей** 1 года — 6 лет — 5—7 мг, 7—17 лет — 10—15 мг, **мужчин** и **женщин** — 10 мг, для беременных и кормящих матерей — 10—14 мг.

Внутрь или **в/м**. Парентерально (подогрев до 37° С) вводят в тех же дозах, что и назначают внутрь, ежедневно или через день. Профилактика гиповитаминоза Е: взрослым мужчинам — 10 мг/сут, женщинам — 8 мг/сут, беременным — 10 мг/сут, кормящим матерям — 11—12 мг/сут; детям до 3 лет — 3—6 мг/сут, 4—10 лет — 7 мг/сут.

Длительность лечения гиповитаминоза Е индивидуальна в зависимости от тяжести состояния.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Одна капля 5, 10 или 30% р-ра из глазной пипетки содержит около 1, 2 и 6,5 мг токоферола ацетата соответственно.
- Токоферолы содержатся в зеленых частях растений, особенно в молодых ростках злаков; большие количества токоферолов обнаружены в растительных маслах (подсолнечном, хлопковом, кукурузном, арахисовом, соевом, облепиховом). Некоторое количество их содержится в мясе, жире, яйцах, молоке.

´_.qxd 04.02.05 16:23 Page 642

- Следует иметь в виду, что у новорожденных с низкой массой тела возможно возникновение гиповитаминоза Е в связи с низкой проницаемостью плаценты (в крови плода содержится лишь 20—30% витамина Е от его концентрации в крови матери).
- Диета с повышенным содержанием селена и серосодержащих аминокислот снижает потребность в витамине Е.
- При рутинном назначении витамина Е новорожденным следует сопоставлять пользу с потенциальным риском возникновения некротического энтероколита.
- В настоящее время эффективность применения витамина Е считается необоснованной при лечении и профилактике следующих заболеваний: бета-талассемии, раковых заболеваний, фиброзно-кистозной дисплазии молочной железы, воспалительных заболеваний кожи, выпадения волос, привычного выкидыша, заболеваний сердца, «перемежающейся» хромоты, постменопаузного синдрома, бесплодия, пептической язвы, серповидно-клеточной анемии, ожогов, порфирии, нарушений нервно-мышечной проводимости, тромбофлебитов, импотенции, укусов пчел, старческого лентиго, бурсита, пеленочного дерматита, легочной интоксикации при загрязнении атмосферы, атеросклероза, старения. Недоказанным считают применение витамина Е для повышения сексуальной активности.
- Высокие дозы Fe усиливают окислительные процессы в организме, что повышает потребность в витамине Е.

С осторожностью назначать:
- при гипопротромбинемии (на фоне дефицита витамина К — может усиливаться при дозе витамина Е более 400 МЕ).

Побочные эффекты
- Аллергические реакции; при в/м введении — болезненность, инфильтрат, кальцификация мягких тканей.

Передозировка
Симптомы

При приеме в течение длительного периода в дозах 400—800 ЕД/сут (1 мг = 1,21 МЕ):
- нечеткость зрительного восприятия;
- головокружение;
- головная боль;
- тошнота;
- необычайная усталость;
- диарея;
- гастралгия;
- астения.

При приеме более 800 ЕД/сут в течение длительного периода:
- увеличение риска развития кровотечений у больных с гиповитаминозом К;
- нарушение метаболизма тиреоидных гормонов;
- расстройства сексуальной функции;
- тромбофлебит;
- тромбоэмболия;
- некротический колит;
- сепсис;
- гепатомегалия;
- гипербилирубинемия;
- почечная недостаточность;
- кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза;
- геморрагический инсульт;
- асцит.

Лечение: симптоматическое, отмена препарата, назначение ГКС.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты	В дозе более 400 ЕД/сут с производными кумарина и индандиона повышает риск развития гипопротромбинемии и кровотечений
Антиоксиданты	Усиливает эффект
Витамины А, Д	Усиливает эффект, уменьшает токсичность. В больших дозах может вызвать дефицит витамина А
ГКС	Усиливает эффект
Гликозиды	Усиливает эффект, уменьшает токсичность
Колестирамин, колестипол, минеральные масла	Снижают всасывание витамина Е
НПВС	Усиливает эффект
Противоэпилептические ЛС	Повышает эффективность противоэпилептических ЛС у больных эпилепсией (у которых повышено содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов)

Синонимы
dl-альфа-Токоферола ацетат (Швейцария), альфа-Токоферола ацетат (Россия, Беларусь), альфа-Токоферола ацетат (витамин Е-ацетат) (Россия), альфа-Токоферола ацетат (витамин Е) (Россия, Украина), альфа-Токоферола ацетат концентрат 92% (Россия), альфа-Токоферола ацетата (Витамина Е) раствор для инъекций в масле (Россия), альфа-Токоферола ацетата раствор в масле (витамин Е) (Россия), альфа-Токоферола ацетата раствор в масле 50% (Витамин Е) (Россия), Витамин Е-ацетат (Германия, Дания), Витамин Е (США), Витамин Е 100 — Словакофарма (Словацкая Республика), Витамин Е 200 — Словакофарма (Словацкая Республика), Витамин Е 400 — Словакофарма (Словацкая Республика), Витамин Е 50% тип SD порошкообразный (США), Витрум витамин Е (США), Доппельгерц Витамин Е форте (Германия), Токофер-200 (Индия), Токофер-400 (Индия), Токоферокапс (Беларусь), Токоферола ацетат (Россия, Беларусь), Эвитол (Словения)

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 643

Г

Гидрокортизон (Hydrocortisone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска

Крем д/нар. прим. 1 мг/г
Лиоф. для приготовления р-ра для в/в введения 25, 100, 500 мг
Мазь глазн. 5, 25, 100 мг/г
Мазь д/нар. прим. 1, 10 мг/г
Р-р для в/в введения 50 мг/мл
Р-р д/нар. прим. 1 мг/мл
Субст.-пор.
Сусп. для в/м и в/сус. введения 25 мг/мл
Табл. 5, 10, 20 мг

Механизм действия

Тормозит высвобождение цитокинов (интерлейкинов и интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетает высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, снижает метаболизм арахидоновой кислоты и синтез Pg. Стимулируя стероидные рецепторы, индуцирует образование особого класса белков — липокортинов, обладающих противоотечной активностью.

Основные эффекты

- Оказывает противовоспалительное, противошоковое, десенсибилизирующее, антитоксическое, противоаллергическое, иммунодепрессивное, антиметаболическое действие.
- В отличие от цитостатиков иммунодепрессивные свойства не связаны с митостатическим действием, а являются суммарным результатом подавления разных этапов иммуногенеза: миграции стволовых клеток (костного мозга), миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.
- Способствует отложению гликогена в печени.
- Повышает содержание глюкозы в крови.
- Тормозит выведение Na^+ и воды.
- Усиливает выведение K^+ из организма.
- Снижает синтез гистамина.
- Уменьшает воспалительные клеточные инфильтраты.
- Снижает миграцию лейкоцитов и лимфоцитов в область воспаления.
- В больших дозах тормозит развитие лимфоидной и соединительной ткани, в т.ч. РЭС.
- Уменьшает количество тучных клеток, являющихся местом образования гиалуроновой кислоты.
- Подавляет гиалуронидазу и способствует уменьшению проницаемости капилляров.
- Задерживает синтез и ускоряет распад белков.
- Влияя на гипофиз, угнетает выработку кортикотропина.
- Длительное введение в организм может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, угнетению образования гонадотропного и тиреотропного гормонов гипофиза.

Инъекции гидрокортизона:

- Гидрокортизона ацетат характеризуется медленно развивающимся, но более продолжительным, чем у водорастворимых ЛС, эффектом.
- Используется для введения в суставы, места повреждения и в мягкие ткани, где оказывает местное противовоспалительное действие, хотя возможно развитие системных гормональных эффектов.
- Лечебный эффект при внутрисуставном введении наступает в течение 6—24 ч и длится от нескольких дней до нескольких недель.
- Инъекции гидрокортизона фосфата сопровождаются быстрым подавлением воспаления, но на короткий срок (использовать в острых состояниях).

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** после приема внутрь. TC_{max} — 1 ч. После в/м введения **абсорбция** происходит медленно (24—48 ч). Связь с белками плазмы — 40—60%. Хорошо проникает через слизистые оболочки и гистогематические барьеры. **Метаболизируется** в печени. В плаценте **метаболизируется** около 70% гидрокортизона с образованием неактивной 11-кетоформы. $T_{1/2}$ — 0,5—2 ч. **Выводится** почками.

Мазь д/нар. прим.: после аппликации накапливается в эпидермисе (в основном в зернистом слое). **Метаболизируется** непосредственно в эпидермисе, а в дальнейшем — в печени. **Выделяется** почками и с желчью.

Показания

- Шок (ожоговый, травматический, операционный, токсический, кардиогенный) при неэффективности другой терапии.
- Аллергические реакции (острые, тяжелые формы), гемотрансфузионный шок, анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 644

- Отек мозга (в т.ч. на фоне опухоли мозга или связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы).
- Бронхиальная астма (тяжелая форма), астматический статус.
- Системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит).
- Острая надпочечниковая недостаточность.
- Тиреотоксический криз.
- Острый гепатит, печеночная кома.
- Отравление прижигающими жидкостями (уменьшение воспалительных явлений и предупреждение рубцовых сужений).

Для мази глазной:
- воспаление переднего отдела глазного яблока при ненарушенном эпителии роговицы (травмы и хирургические вмешательства на глазном яблоке);
- симпатическая офтальмия;
- аллергический конъюнктивит;
- блефарит;
- ирит;
- иридоциклит;
- кератит;
- увеит;
- воспаление на фоне химических и физических воздействий.

Для крема д/нар. прим.:
- экзема;
- дерматит (аллергический и простой);
- атопический дерматит;
- диффузный нейродермит;
- эритродермия;
- псориаз;
- почесуха;
- красный плоский лишай;
- аногенитальный зуд;
- укусы насекомых;
- фотодерматозы.

Способ применения и дозы

В/в струйно; **в/в** капельно, **в/м**, **внутри-** и **периартикулярно**, **внутрь**. При неотложной терапии острых состояний рекомендуется в/в введение. Начальная доза — 100 мг (вводится 30 с); 500 мг (вводится 10 мин), затем повторно через каждые 2—6 ч, в зависимости от состояния больного. Большие дозы назначают только до стабилизации состояния больного, но обычно не более 48—72 ч (при необходимости более длительной ГКС-терапии целесообразна замена на другой препарат с меньшей МКС-активностью).

Депо-формы вводят **внутри-** и **периартикулярно**. В крупные суставы (плечевой, бедренный, коленный) — 25—50 мг (при острых состояниях — до 100 мг); в малые суставы (локтевой, запястный, межфаланговый) — 10—20 мг однократно. Инъекции повторяют каждые 1—3 нед (иногда через 3—5 дней). **Разовая доза у детей** при периартикулярном введении в возрасте от 3 мес до 1 года составляет 25 мг; от 1 года до 6 лет — 25—50 мг; от 6 до 14 лет — 50—75 мг.

В/м (глубоко в ягодичную мышцу) — в дозе 125—250 мг/сут. Фармакодинамический эффект наступает через 6—25 ч после введения и продолжается несколько дней или недель.

Внутрь, начальная доза 20—240 мг/сут. Поддерживающую дозу определяют постепенным снижением начальной дозы до наименьшей, которая поддерживает желаемый эффект. При обострении рассеянного склероза — 800 мг/сут в течение 7 сут, а затем — 320 мг/сут в течение месяца.

Глазная мазь: в конъюнктивальный мешок вводят 1 см глазной мази 2—3 р/сут.

Мазь, р-р д/нар. прим.: аппликации. **Местно**. Пораженную поверхность кожи смазывают тонким слоем мази не чаще 3—4 р/день. Курс лечения — 1—3 нед. Доза препарата, используемая в течение 1 нед, не должна превышать 30—60 г. При зуде в области ануса перед нанесением препарата следует обмыть пораженную область теплой водой с мылом, затем водой и высушить поверхность кожи полотенцем или салфеткой. Для мокнущих заболеваний кожи, поражений волосистой части головы используются лосьон и эмульсия для наружного применения.

Противопоказания

- Для кратковременного применения по жизненным показаниям единственным противопоказанием является гиперчувствительность.
- Для внутрисуставного введения: предшествующая артропластика.
- Патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов).
- Внутрисуставной перелом кости.
- Инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе).
- Общее инфекционное заболевание.
- Выраженный околосуставной остеопороз.
- Отсутствие признаков воспаления в суставе (т.н. сухой сустав, например при остеоартрозе без синовита).
- Выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз).
- Нестабильность сустава как исход артрита.
- Асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.

Для глазной мази:
- гиперчувствительность;
- период вакцинации;
- вирусные, грибковые и инфекционные заболевания глаз;
- нарушения целостности глазного эпителия;
- трахома;
- туберкулез глаз.

Для геля, мази, р-ра д/нар. прим.:
- гиперчувствительность;
- поствакцинальный период;

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 645

- бактериальные, вирусные и грибковые заболевания кожи (пиодермия, микоз);
- туберкулез кожи;
- нарушение целостности кожных покровов (язвы, раны);
- сифилитические поражения кожи;
- опухоли кожи;
- детский возраст (до 2 лет, при зуде в области ануса — до 12 лет);
- розацеа;
- вульгарные угри;
- периоральный дерматит.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения рекомендуется диета с ограничением Na^+ и повышенным содержанием K^+; введение в организм достаточного количества белка.
- Необходимо контролировать АД, концентрацию глюкозы в крови, свертываемость крови, диурез, массу тела больного. Во время лечения нельзя проводить любые виды вакцинации.
- Вызываемая относительная надпочечниковая недостаточность может сохраняться в течение нескольких месяцев после его отмены (в связи с чем при стрессовых ситуациях возобновляют гормональную терапию с одновременным назначением солей и МКС).

Для глазной мази:

- во время лечения не пользоваться контактными линзами. При использовании глазных капель интервал времени между их аппликацией и нанесением мази — не менее 15 мин;
- при применении более 2 нед и наличии в анамнезе открыто- или закрытоугольной глаукомы — контроль ВГД;
- после применения 30 мин воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания;
- прием во время беременности и лактации сроком не более 7—10 дней.

Для геля, мази, р-ра д/нар. прим.:

- следует избегать попадания мази в глаза. Детям до 12 лет препарат назначают только под строгим врачебным контролем. Если после 7 дней применения не наступает улучшения или наблюдается ухудшение состояния, а также в случае возобновления симптомов через несколько дней после отмены применение препарата следует прекратить и проконсультироваться с врачом;
- не следует применять препарат без консультации с врачом в случаях, когда зуд в области гениталий у женщин сопровождается выделениями из влагалища.

С осторожностью назначать:

Инъекционные формы:

- у больных активной формой туберкулеза применяют только в сочетании с соответствующей противотуберкулезной терапией; при латентной форме туберкулеза или в период виража туберкулиновых проб следует тщательно контролировать состояние больного, а при необходимости — проводить химиопрофилактику;
- некоторые формы препарата в составе растворителя содержат бензиловый спирт, который иногда связывают с развитием синдрома одышки с летальным исходом (*Gasping syndrome*) у недоношенных детей;
- дети, матери которых во время беременности получали гидрокортизон, подлежат тщательному наблюдению для выявления признаков надпочечниковой недостаточности;
- у детей в период роста ГКС должны применяться только по абсолютным показаниям и под особо тщательным наблюдением лечащего врача.

Для геля, мази, р-ра д/нар. прим.:

- беременность (I триместр);
- сахарный диабет;
- туберкулез (системное поражение);
- период лактации.

Побочные эффекты

- Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения.

Со стороны эндокринной системы:

- снижение толерантности к глюкозе;
- «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета;
- угнетение функции надпочечников;
- синдром Иценко—Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии);
- задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- панкреатит;
- «стероидная» язва желудка и 12-перстной кишки;
- эрозивный эзофагит;
- кровотечения и перфорация ЖКТ;
- повышение или снижение аппетита;
- метеоризм;
- икота;
- в редких случаях — повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмии;
- брадикардия (вплоть до остановки сердца);
- развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности хронической сердечной недостаточности;
- ЭКГ-изменения, характерные для гипокалиемии;
- повышение АД;
- гиперкоагуляция;
- тромбозы;
- у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза,

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 646

замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны нервной системы:
- делирий;
- дезориентация;
- эйфория;
- галлюцинации;
- маниакально-депрессивный психоз;
- депрессия;
- паранойя;
- повышение внутричерепного давления;
- нервозность или беспокойство;
- бессонница;
- головокружение;
- вертиго;
- псевдоопухоль мозжечка;
- головная боль;
- судороги.

Со стороны органов чувств:
- внезапная потеря зрения (при парентеральном введении в области головы, шеи, носовых раковин, кожи головы возможно отложение кристаллов препарата в сосудах глаза);
- задняя субкапсулярная катаракта;
- повышение ВГД с возможным повреждением зрительного нерва;
- склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз;
- трофические изменения роговицы;
- экзофтальм.

Со стороны обмена веществ:
- повышенное выведение Ca^{2+};
- гипокальциемия;
- повышение массы тела;
- отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков);
- повышенное потоотделение;
- обусловленные МКС-активностью — задержка жидкости и Na^+ (периферические отеки);
- гипернатриемия;
- гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста);
- остеопороз (очень редко — патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости);
- разрыв сухожилий мышц;
- «стероидная» миопатия;
- снижение мышечной массы (атрофия).

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:
- замедленное заживление ран;
- петехии, экхимозы;
- истончение кожи;
- гипер- или гипопигментация;
- стероидные угри;
- стрии;
- склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции:
- генерализованные (кожная сыпь, зуд кожи, анафилактический шок).

Местные аллергические реакции:
- прочие: развитие или обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация);
- лейкоцитурия;
- синдром «отмены».

Местные при парентеральном введении:
- жжение;
- онемение;
- боль;
- парестезии и инфекции в месте введения;
- редко — некроз окружающих тканей;
- образование рубцов в месте инъекции; атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (особенно опасно введение в дельтовидную мышцу);
- при в/в введении: аритмии, «приливы» крови к лицу, судороги;
- при интракраниальном введении — носовое кровотечение;
- при внутрисуставном введении — усиление боли в суставе.

Для глазной мази:
- аллергические реакции;
- жжение;
- инъецированность склер;
- при длительном применении — задняя субкапсулярная катаракта;
- повышение ВГД;
- экзофтальм.

Для геля, мази, р-ра д/нар. прим.:
- раздражение кожи;
- при длительном применении (особенно при окклюзионных повязках и/или нанесении на большие поверхности) — системные побочные эффекты.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Андрогены	Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Анаболики	Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Антациды	Снижают всасывание ГКС
Антигистаминные ЛС	Способствуют развитию повышения ВГД
Барбитураты	Терапевтическое действие ГКС снижается

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 647

Группы и ЛС	Результат
	под влиянием препаратов (увеличение скорости метаболизма)
Гипогликемические ЛС	Снижает действие
Иммуно-депрессанты	Повышают риск развития инфекций и лимфомы или других лимфопролиферативных нарушений, связанных с вирусом Эпштейна—Барра
Ингибиторы карбоангидразы	Повышают риск развития гипокалиемии
Живые противовирусные вакцины и другие виды иммунизаций	Увеличивает риск активации вирусов и развития инфекций
Миорелаксанты	Гипокалиемия, вызываемая ГКС, может увеличивать выраженность и длительность мышечной блокады
М-холиноблокаторы	Способствуют развитию повышения ВГД
Na^+ содержащие ЛС	Повышают риск развития отеков и повышения АД
Нейролептики	Риск развития катаракты повышается
Нитраты	Способствуют развитию повышения ВГД
НПВС	Повышают опасность развития изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, в комбинации с НПВС для лечения артрита возможно снижение дозы ГКС из-за суммации терапевтического эффекта
Препараты гормонов ЩЖ	Клиренс ГКС повышается на фоне приема препаратов
Производные кумарина	Усиливает антикоагулянтное действие
Сердечные гликозиды	Повышает токсичность гликозидов (из-за возникающей гипокалиемии повышается риск развития аритмий)
Тиазидные диуретики	Повышают риск развития гипокалиемии
Трициклические антидепрессанты	Могут усиливать выраженность депрессии, вызванной приемом ГКС (не показаны для терапии данных побочных эффектов). Способствует развитию повышения ВГД
Эстрогены (включая пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы)	Снижают клиренс ГКС, удлиняют $T_{1/2}$ и их терапевтические и токсические эффекты. Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Другие ЛС	Фармацевтически несовместим. Может образовывать нерастворимые соединения
Азатиоприн	Риск развития катаракты повышается
Амфотерицин В	Повышает риск развития гипокалиемии
Ацетилсалициловая кислота	Ускоряет выведение, снижает ее концентрацию в крови (при отмене триамцинолона концентрация салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений)
Витамин D	Ослабляет влияние на всасывание Ca^{2+} в просвете кишечника
Изониазид	Увеличивает метаболизм, что приводит к снижению плазменных концентраций
Индометацин	Вытесняя триамцинолон из связи с альбуминами, увеличивает риск развития его побочных эффектов
Карбутамид	Риск развития катаракты повышается
Кетоконазол	Снижает клиренс, увеличивает токсичность
Мекселитин	Увеличивает метаболизм, что приводит к снижению плазменных концентраций
Митотан и другие ингибиторы функции коры надпочечников	Могут обусловливать необходимость повышения дозы ГКС
Паратгормон	Препятствует развитию остеопатии, вызываемой ГКС
Парацетамол	Увеличивает риск развития гепатотоксических реакций (индукция «печеночных» ферментов) и образования токсичного метаболита парацетамола
Празиквантел	Уменьшает концентрацию празиквантела в крови
Рифампицин	Терапевтическое действие ГКС снижается

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 648

Группы и ЛС	Результат
	под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Соматропин	В высоких дозах снижает эффект
Теофиллин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Фенитоин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Фолиевая кислота	Повышает (при длительной терапии) концентрацию
Циклоспорин	Угнетает метаболизм, увеличивает токсичность
Эргокальциферол	Препятствует развитию остеопатии, вызываемой ГКС
Этанол	Повышает опасность развития изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения
Эфедрин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)

Синонимы

Гидрокортизон (Россия, Югославия, Польша), Гидрокортизона ацетат (Китай, Россия), Гидрокортизона ацетата суспензия для инъекций 2,5% (Россия, Украина), Гидрокортизона гемисукцинат (Россия), Гидрокортизона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций (Россия), Гидрокортизон-АКОС (Россия), Гидрокортизоновая мазь 1% (Россия), Гидрокортизон-Пос N (Германия), Гидрокортизон-Рихтер (Венгрия), Кортеф (США), Латикорт (Польша), Локоид (Нидерланды), Солу Кортеф (Бельгия), Сополькорт Н (Польша)

Гидроксихлорохин (Hydroxychloroquine)

Аминохинолины

Форма выпуска

Табл., п.о., 200 мг

Механизм действия

Механизм действия связан, по-видимому, со способностью гидроксихлорина изменять активность ряда ферментов (фосфолипаза, НАДФ-цитохром, С-редуктаза, холинэстераза, протеаза, гидролаза), стабилизировать мембраны лизосом, угнетать образование простагландинов, тормозить хемотаксис и фагоцитоз, оказывать влияние на продукцию интерлейкина-1.

Основные эффекты

- Иммунодепрессивный эффект связан с влиянием на функцию лейкоцитов, а также нарушением редупликации ДНК и синтеза РНК, продукции интерлейкина-1.
- Противовоспалительный эффект связан с угнетением образования простагландинов, стабилизацией лизосомальных мембран.
- Противопротозойное действие выражено в отношении возбудителя малярии — плазмодия (кроме *P. Falciparum*). Оказывает шизонто- и гамонтоцидное действие.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью **абсорбируется**. **Биодоступность** — 74%. **Связывается** с белками плазмы на 45%. C_{max} — 2—4,5 ч, после приема внутрь 155 мг — 948 нг/мл, после приема внутрь 310 мг — 1895 г/мл. **Объем распределения** — 5—10 л/кг. **Накапливается** в тканях с высоким уровнем обмена (в печени, почках, легких, селезенке концентрация превышает плазменную в 200—700 раз; в центральной нервной системе, эритроцитах, лейкоцитах) и в тканях, богатых меланином. **Проникает** через плацентарный барьер, в незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 120 ч. **Выводится** преимущественно почками (до 25% в неизмененном виде) и с желчью (менее 10%). Может определяться в моче в течение нескольких месяцев или даже лет после прекращения лечения.

Показания

- Ревматоидный артрит.
- Системная красная волчанка.
- Склеродермия.
- Синдром Шегрена.
- Дерматомиозит.
- Малярия (исключая хлорохин-резистентные случаи).

Способ применения и дозы

Внутрь по 0,1—0,2 г 2—3 р/сут. **Максимальная суточная доза** — 0,8 г. **Средняя суточная доза у детей** — 6,5 мг/кг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Ретинопатия.
- Кератопатия.
- Нарушение функции зрения.
- Беременность.

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 649

- Кормление грудью.
- Детский возраст (длительная терапия).

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом и во время терапии необходимо проводить не реже 1 раза в 6 мес офтальмологическое обследование.
- Во время лечения необходим постоянный контроль за клеточным составом крови.

С осторожностью назначать:
- при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- при ретинопатии (в т.ч. макулопатии в анамнезе);
- при нарушении костномозгового кроветворения;
- при заболеваниях ЦНС и ССС;
- при психозе;
- при порфирии;
- при псориазе;
- при печеночной и/или почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- кардиомиопатия;
- снижение проводимости и сократимости миокарда;
- при длительной терапии большими дозами — миокардиодистрофия.

Со стороны системы крови:
- лейкопения;
- апластическая анемия;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения;
- гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Со стороны органа слуха:
- шум в ушах;
- тугоухость.

Со стороны органа зрения:
- снижение остроты зрения;
- ощущение мелькания в глазах;
- фотофобия.

Со стороны кожи и ее производных:
- дерматит;
- алопеция;
- депигментация;
- поседение волос.

Аллергические реакции:
- кожные реакции.

Другие эффекты:
- снижение веса;
- отложение пигмента в роговице.

Передозировка

Симптомы: головная боль, нарушение зрения, коллапс, судороги, кома, остановка дыхания и сердца.

Лечение: индукция рвоты, промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия (включая назначение при судорогах — диазепама, форсированный диурез, противошоковая терапия). Необходим постоянный врачебный контроль не менее 6 ч после купирования симптомов.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Усиление блокирующего действия гидроксихлорохина на нервно-мышечную проводимость
Антациды	Нарушение абсорбции гидроксихлорохина (при одновременном применении антацидов интервал между приемами должен составлять не менее 4 ч)
Антиаритмики Ia класса	Усиление выраженности побочных эффектов антиаритмиков
Гематотоксические ЛС	Усиление выраженности побочных эффектов гидроксихлорохина
Гепатотоксические ЛС	Усиление выраженности побочных эффектов гидроксихлорохина
Нейротоксические ЛС	Усиление выраженности побочных токсических эффектов гидроксихлорохина
Дигоксин	Увеличение концентрации дигоксина в плазме
Пеницилламин	Увеличение плазменных концентраций пеницилламина и риска возникновения его побочных эффектов со стороны органов кроветворения, мочевыводящей системы и кожных реакций

Синонимы

Плаквенил (Великобритания)

Гризеофульвин (Griseofulvin)

Противогрибковые ЛС разных групп

Форма выпуска

Сусп. орал.
Табл. 0,125 г
Линимент 2,5%

Механизм действия

Ингибирует клеточное деление грибковых клеток в метафазе, нарушая структуру митотического веретена. Оказывает фунгистатическое действие.

Активен в отношении грибов рода *Trichophyton, Microsporum, Eiydermophyton Acho-*

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 650

rionum. Вызывает нарушение структуры митотического веретена и синтеза клеточной стенки у хитинсодержащих грибов, подавляет деление грибковых клеток в метафазе и синтез белка из-за нарушения связи с матричной РНК. Накапливается в клетках кожи, волос и ногтей, являющихся предшественниками кератина, делая кератин устойчивым к грибковой инвазии.

Фармакокинетика

Всасывание из ЖКТ хорошее: микрокристаллическая форма — 25—70%, ультрамикрокристаллическая форма — почти 100%. Прием жирной пищи повышает всасывание. Максимальные **концентрации** в крови после приема внутрь достигаются через 4—5 ч. **Связывается** с белками плазмы 80%. Избирательно **накапливается** в роговом слое кожи и ее придатках, а также в печени, жировой клетчатке, скелетной мускулатуре. Незначительное количество распределяется в жидкостях и тканях организма. **Проникает** через плаценту. **Метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов (6-метилгризеофульвина и глюкуронидного производного). $T_{1/2}$ в крови — 24 ч. **Выводится** почками (в т.ч. 1% — в неизмененном виде) и через кишечник (36% в неизмененном виде).

Показания

- Микозы кожи, волос и ногтей (фавус, трихофития, микроспория волосистой части головы, микроспория гладкой кожи, дерматомикоз бороды и усов).
- Эпидермофития гладкой кожи, паховая эпидермофития.
- Онихомикоз.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после еды, в суточной дозе 250—500 мг каждые 12 ч.

Продолжительность лечения при тяжелых микозах составляет до 12 мес. Курс лечения **при поражении кожи тела** — 2—4 нед, **волосистой части головы** — 4—6 нед, стоп — 4—8 нед, **пальцев рук** — не менее 4 мес, **пальцев ног** — не менее 6 мес. **Высшая суточная доза** — 1 г.

Наружно линимент наносят тонким слоем на очаги поражения.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Системная красная волчанка.
- Волчаночноподобный синдром.
- Системные заболевания крови, лейкопения.
- Печеночная недостаточность.
- Злокачественные новообразования.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 2 лет — эффективность и безопасность применения не изучены).

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:

- использовать эффективные негормональные методы контрацепции вследствие отрицательного влияния на репродуктивную функцию (как у мужчин, так и у женщин);
- в период лечения избегать приема алкоголя;
- воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций;
- учитывать, что гризеофульвин не применяют для лечения инфекций легкой степени тяжести, при которых достаточно назначение только противогрибковых средств для наружного применения.

С осторожностью назначать:

- при гиперчувствительности к пенициллинам;
- при гипокоагуляционных состояниях.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- гастралгия;
- кандидозный стоматит;
- гепатит.

Аллергические реакции:

- крапивница;
- кожная сыпь;
- зуд;
- отек Квинке.

Со стороны кожи и ее производных:

- фотосенсибилизация;
- волчаночноподобный синдром;
- мультиформная эритема;
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- усталость;
- бессонница;
- периферическая нейропатия;
- нарушения координации;
- дезориентация;
- парестезии конечностей;
- спутанность сознания.

Со стороны системы крови:

- гранулоцитопения;
- агранулоцитоз;
- лейкопения.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, головокружение.

Лечение: симптоматическое. Проведение инфузионной, дезинтоксикационной терапии.

^_.qxd 04.02.05 16:24 Page 651

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого типа действия	Снижение активности антикоагулянтов непрямого типа действия за счет ускорения их метаболизма вследствие индукции микросомальных ферментов печени
Пероральные контрацептивы	Снижение эффективности противозачаточных средств
Барбитураты	Уменьшение фунгистатической активности гризеофульвина
Этанол	Усиление действия этанола

Синонимы

Гризеофульвин-форте (Россия)

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 652

Д

Дексаметазон (Dexamethasone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска

Табл. 0,5; 1,5 мг
Р-р д/ин. 4; 5 мг
Мазь глазн. 0,1%
Кап. глазн./ушн. 0,1%; 1 мг/мл

Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз глюкокортикоидов, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие, как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-kB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия ГКС связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-kB — IkBa. В зависимости от дозы эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях.

Фармакокинетика

После п/р приема быстро и полностью **абсорбируется** из ЖКТ. C_{max} достигается через 1—2 ч. В крови **связывается** (60—70%) со специфическим белком-переносчиком — транскортином. Легко проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. через ГЭБ и плацентарный).

Метаболизируется в печени (в основном путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами) до неактивных метаболитов. **Выводится** почками (небольшая часть — лактирующими железами). $T_{1/2}$ — 3—5 ч, биологический период полувыведения — до 36 ч.

После в/м инъекции всасывается медленно, максимальное содержание в плазме — через 7—9 ч. Связь с белками плазмы — до 80% (связывается со специфическим белком-переносчиком — транскортином.

При местном применении в офтальмологии всасывается через роговицу во влагу передней камеры глаза. При воспалении тканей глаза или повреждении слизистой оболочки и роговицы скорость всасывания увеличивается.

Показания

Для системного применения:

- ревматоидный артрит в фазе обострения;
- болезнь Аддисона (обычно в сочетании с минералокортикоидами);
- первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность;
- тиреоидит;
- гипотиреоз;
- врожденный адреногенитальный синдром;
- дифференциальная диагностика синдрома и болезни Кушинга;
- проведение пробы при дифференциальной диагностике гиперплазии (гиперфункции) и опухолей коры надпочечников;
- аллергические заболевания: аллергический ринит, контактный дерматит, атипический дерматит, сывороточная болезнь, аллергические и анафилактоидные реакции, в т.ч. вызванные ЛС, полиформная экссудативная эритема; кожные болезни: псориаз, себорейный дерматит, эксфолиативный дерматит, пемфигус, острая экзема (в начале лечения), острая эритродермия, грибовидный микоз, пузырчатка;
- болезни органов дыхания: бронхиальная астма, саркоидоз, синдром Леффлера, бериллиоз; туберкулез (острый и диссеминированный, с поражением мозговых оболочек — совместно с противотуберкулезными ЛС), аспирационный пневмонит, гранулематоз легких;

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 653

- болезни крови: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, эритроцитопения, аплазия и гипоплазия костного мозга, острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), лимфосаркома;
- нефротический синдром, тяжелые инфекционные заболевания (при обязательном сочетании с антибиотиками), рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, гепатит, терминальный илеит, негнойные и аллергические заболевания глаз, воспалительные процессы после травм глаза и операций, прогрессирующая офтальмопатия, злокачественные заболевания с гиперкальциемией, гипертрихоз, синдром Шофард—Стилла, отек головного мозга (начинается с парентерального применения).

Парентеральное введение:
- шок различного генеза;
- отек головного мозга (при опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме, нейрохирургическом вмешательстве, ишемическом инсульте, кровоизлиянии в мозг, энцефалите, менингите, лучевом поражении);
- астматический статус;
- аллергические реакции (отек Квинке, бронхоспазм, дерматоз, острая анафилактическая реакция на ЛС, переливание сыворотки и антибиотиков, пирогенные реакции);
- острые гемолитические анемии;
- острый лимфобластный лейкоз;
- агранулоцитоз;
- инфекционные заболевания (в сочетании с антибиотиками);
- острая надпочечниковая недостаточность;
- острый круп у детей.

Для местного применения:
- конъюнктивит (негнойный и аллергический);
- кератит;
- кератоконъюнктивит (без повреждения эпителия);
- блефарит;
- склерит;
- эписклерит;
- ретинит;
- ирит;
- иридоциклит и другие увеиты различного генеза;
- блефароконъюнктивит;
- неврит зрительного нерва;
- ретробульбарный неврит;
- поверхностные травмы роговицы различной этиологии (после полной эпителизации роговицы);
- профилактика воспаления после оперативных вмешательств;
- симпатическая офтальмия;
- аллергические и воспалительные заболевания (в т.ч. микробные) ушей, отит.

Способы применения и дозы

В/в (струйно или капельно) по 1—5 мг 3—4 р/сут. **В/м** по 1—5 мг 3—4 р/сут.

Внутрисуставно (в очаг поражения) или **периартикулярно** (в мягкие ткани), **местно** — 0,2—6 мг (2—8 мг). Внутрь по 0,5—1,5 мг 2—3 р/ сут. **Максимальная разовая доза** — 5 мг.

Максимальная суточная доза — 15 мг. **Средняя суточная доза у детей** — 0,0833—0,333 мг/кг.

В остром периоде офтальмологических заболеваний закапывают в конъюнктивальный мешок по 1—2 капли каждые 1—2 ч, при уменьшении воспаления — через каждые 4—6 ч.

Противопоказания

Для системного применения:
- гиперчувствительность к дексаметазону;
- генерализованный микоз, острые вирусные инфекции (в т.ч. герпетические заболевания);
- туберкулез (активная форма);
- инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей;
- ожирение III—IV ст.;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, дивертикулит, недавно созданный анастомоз кишечника;
- хроническая сердечная недостаточность, неконтролируемая АГ, тромбозы;
- сахарный диабет;
- психические заболевания, острые психозы, эпилептические состояния;
- открытоугольная глаукома;
- гипоальбуминемия;
- синдром Иценко—Кушинга;
- лимфаденит;
- период за 8 нед до и в течение 2 нед после профилактической иммунизации;
- СПИД;
- беременность (особенно I триместр);
- кормление грудью.

Для внутрисуставного и периартикулярного введения:
- пластика сустава (повышается риск инфекции);
- нарушение свертываемости крови (риск вне- и внутрисуставных кровоизлияний);
- инфекции в области сустава;
- патологически подвижный сустав.

Для местного применения:
- гиперчувствительность;
- вирусные и грибковые заболевания глаз;
- острый гнойный конъюнктивит;
- гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век;
- гнойная язва роговицы (без сопутствующей противомикробной терапии);
- вирусный конъюнктивит;
- трахома;
- глаукома;
- повреждение целостности эпителия роговицы;
- туберкулез глаз;

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 654

- состояние после удаления инородного тела роговицы;
- перфорация барабанной перепонки.

Предостережения, контроль терапии

Перед началом лечения пациент должен быть обследован на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и 12-перстной кишки; системы мочевыделения, органов зрения.

Во время лечения следует:

- контролировать общий анализ крови, содержание глюкозы в крови и моче, содержание электролитов в плазме;
- при интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе проводить антибиотикотерапию;
- исключить проведение иммунизации;
- детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
- с целью уменьшения побочных эффектов использовать анаболические стероиды и увеличить поступление K^+ с пищей;
- учитывать, что при ежедневном применении к 5 мес лечения развивается атрофия коры надпочечников, также возможность маскировать некоторые симптомы инфекций;
- при местном применении курс лечения проводить 14 дней;
- при назначении пациентам с герпетическим кератитом иметь в виду возможность перфорации роговицы;
- при длительности более 2 нед контролировать внутриглазное давление и состояние роговицы;
- при закапывании снимать мягкие контактные линзы, вновь одеть их можно не ранее чем через 15—20 мин;
- в течение 30 мин после инстилляции воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания;
- учитывать, что лечение ЛС может сглаживать картину бактериальной или грибковой инфекции, поэтому при лечении инфекционных заболеваний глаз и ушей необходимо сочетать с адекватной противомикробной терапией;
- при внезапной отмене, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возможен синдром «отмены» — анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные скелетно-мышечные боли, общая слабость;
- после отмены в течение нескольких месяцев необходимо учитывать, что сохраняется относительная недостаточность коры надпочечников: если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС, при необходимости — в сочетании с минералокортикоидами;
- применение при беременности в I триместре и при кормлении грудью: назначают с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод и ребенка. При длительной терапии в период беременности возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности — опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода (возможно проведение заместительной терапии у новорожденного);
- при экстремальных состояниях перечисленные выше абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- булимия;
- тошнота;
- рвота;
- «стероидные» язвы ЖКТ;
- кровотечение из язв;
- перфорация стенки кишечника;
- панкреатит (особенно у пациентов, злоупотребляющих алкоголем);
- гепатомегалия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- изменение настроения;
- психозы;
- повышение внутричерепного давления;
- бессонница;
- психические расстройства;
- головокружение;
- головная боль;
- эпилепсия;
- судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- аритмии;
- остановка сердца;
- задержка натрия;
- отеки;
- сердечная недостаточность (усугубление);
- гипокалиемия;
- повышение АД;
- миокардиодистрофия;
- стероидный васкулит;
- гиперкоагуляция;
- тромбоэмболия.

Со стороны эндокринной системы:

- нарушение секреции половых гормонов (нарушения менструального цикла, гирсутизм, импотенция);
- синдром Иценко—Кушинга;
- замедление роста детей;
- гирсутизм;
- увеличение массы тела;
- гиперлипопротеинемия;
- иммунодепрессия;
- атрофия коры надпочечников и надпочечниковая недостаточность, особенно во время

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 655

стресса (при травме, хирургической операции, сопутствующих заболеваниях).

Аллергические реакции:
- сыпь;
- зуд (редко).

Со стороны обмена веществ:
- гипергликемия (вплоть до развития «стероидного» диабета);
- нарушение азотного обмена;
- катаболическое действие.

Со стороны кожи и ее производных:
- истончение кожи;
- потливость;
- гиперемия кожи лица;
- петехии;
- экхимоз;
- стрии;
- угревая сыпь;
- замедление заживления ран.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- мышечная слабость;
- «стероидная» миопатия;
- снижение мышечной массы;
- остеопоретические переломы;
- асептический некроз.

Со стороны органа зрения:
- развитие субкапсулярной катаракты;
- повышение внутриглазного давления;
- стероидный экзофтальм.

Другие эффекты:
- более частое возникновение инфекций и утяжеление их течения.

Местные реакции (в месте введения):
- гиперпигментация и лейкодерма;
- атрофия подкожной клетчатки и кожи;
- асептический абсцесс;
- гиперемия в месте инъекции;
- артропатия.

При длительном применении (более 3 нед) возможно:
- повышение внутриглазного давления;
- развитие глаукомы с поражением зрительного нерва;
- снижение остроты зрения и выпадение полей зрения;
- формирование задней субкапсулярной катаракты;
- истончение и перфорация роговой оболочки;
- очень редко — распространение герпевирусной и бактериальной инфекции;
- у пациентов с гиперчувствительностью к дексаметазону или бензалкония хлориду может развиться аллергический конъюнктивит и блефарит; раздражение, зуд, жжение, дерматит.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Андрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Антикоагулянты (производные кумарина)	Снижение эффективности антикоагулянтов
Антипсихотические ЛС	Повышение риска развития катаракты
Барбитураты	Ослабление терапевтических и токсических эффектов дексаметазона
Гипотензивные ЛС	Снижение эффективности гипотензивных ЛС
Гормональные контрацептивы	Усиление действия дексаметазона
Диуретики	Ухудшение переносимости диуретиков при одновременном назначении за счет усиленного выведение калия
Живые противовирусные вакцины и другие виды иммунизаций	Увеличение риска активации вирусов и развития инфекций за счет подавления антителообразования
Ингибиторы карбоангидразы	Увеличение риска развития сердечной недостаточности и остеопороза
М-холиноблокирующие ЛС	Увеличение риска развития повышения внутриглазного давления
Натрийсодержащие ЛС или пищевые добавки	Усиление вероятности развития отеков и повышения АД
Нитраты	Увеличение риска развития повышения внутриглазного давления
НПВС	Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ
Пероральные гипогликемические ЛС	Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС
Салицилаты	Снижение содержания салицилатов в крови
Сердечные гликозиды	Ухудшение переносимости сердечных гликозидов из-за дефицита калия
Стероидные анаболики	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Эстрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Азатиоприн	Повышение риска развития катаракты
Амфотерицин В	Увеличение риска развития сердечной недостаточности и остеопороза

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 656

Группы и ЛС	Результат
Букарбан	Повышение риска развития катаракты
Инсулин	Снижение эффективности инсулина
Йодоксуридин	Усиление деструктивных процессов в эпителии роговицы
Празиквантел	Уменьшение концентрации в крови празиквантела
Рифампицин	Ослабление действия дексаметазона
Фенитоин	Ослабление действия дексаметазона

Синонимы

Веро-Дексаметазон (Россия), Даксин (Индия), Декадрон (Швейцария), Декдан (Индия), Декса-Аллворан (Германия), Дексабене (Германия), Дексавен (Польша), Дексазон (Сербия и Черногирия), Дексакорт (Иран), Дексамед (Кипр), Дексаметазон (Индия, Германия, Польша, Россия, Словения, Таиланд, Финляндия), Дексаметазон Никомед (Норвегия), Дексаметазон-ЛЭНС (Россия), Дексапос (Германия), Дексафар (Греция), Дексона (Индия), Детазон (Индия), Детаметазон (Россия), Максидекс (Швейцария), Офтан Дексаметазон (Финляндия), Сондекс (Индия), Фортекортин (Германия)

Диметил сульфоксид (Dimethyl sulfoxide)

Дерматотропные ЛС

Форма выпуска

Конц. д/р-ра д/нар. прим. 0,99 г/мл

Механизм действия

Противовоспалительный препарат для наружного применения, инактивирует гидроксильные радикалы.

Основные эффекты

- Улучшает течение метаболических процессов в очаге воспаления.
- Оказывает местно-анестезирующее, анальгезирующее и противомикробное действие.
- Обладает умеренной фибринолитической активностью.
- Проникает через кожу, слизистые, оболочку микробных клеток (повышает их чувствительность к антибиотикам) и другие биологические мембраны, повышает их проницаемость для ЛС.

Показания

В составе комплексной терапии:

- заболевания опорно-двигательного аппарата:
  - — ревматоидный артрит;
  - — анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева);
  - — деформирующий остеоартроз (при наличии поражения периартикулярных тканей);
  - — реактивный синовит;
- ограниченная склеродермия;
- узловая эритема;
- дискоидная красная волчанка;
- микозы стоп, келлоидные рубцы;
- тромбофлебит;
- алопеция;
- экзема;
- рожа;
- ушибы;
- растяжения связок;
- травматические инфильтраты;
- гнойные раны;
- ожоги;
- радикулит;
- трофические язвы;
- акне;
- фурункулез.

В кожно-пластической хирургии:

- консервирование кожных гомотрансплантатов.

Способ применения и дозы

Накожно, в виде аппликаций и орошений (промываний).

В р-ре необходимой концентрации смачивают марлевые салфетки и накладывают на пораженные участки в течение 20—30 мин. Поверх салфетки накладывается полиэтиленовая пленка и хлопчатобумажная или льняная ткань. Длительность аппликаций — 10—15 дней.

При лечении рожи и трофических язв — в виде 30—50% р-ра по 50—100 мл 2—3 р/сут.

При экземе, диффузных стрептодермиях — компрессы с 40—90% р-ром.

Для местного обезболивания при болевых синдромах — 25—50% р-р в виде компрессов по 100—150 мл 2—3 р/день.

Для кожи лица и других высокочувствительных областей применяют 10—20—30% р-ры.

В кожно-пластической хирургии используют повязки с 10—20% р-ром на пересаженные кожные ауто- и гомотрансплантаты непосредственно после операций и в последующие дни послеоперационного периода до стойкого приживления трансплантата.

В качестве консервирующей среды для хранения кожных гомотрансплантатов применяют 5% р-р в р-ре Рингера.

Менее концентрированными р-рами производят промывание гнойно-некротических и воспалительных очагов и полостей.

Мазь — в виде растираний 2—3 р/сут.

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 657

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
- Стенокардия.
- Выраженный атеросклероз.
- Глаукома.
- Катаракта.
- Инсульт.
- Кома.
- Инфаркт миокарда.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии
- Некоторые больные ощущают запах чеснока во вдыхаемом воздухе.
- Перед применением препарата необходимо проводить пробу на переносимость к нему. Для этого диметил сульфоксид наносят на кожу при помощи смоченного в нем ватного тампона; появление гиперемии и выраженного зуда свидетельствует о гиперчувствительности.

Побочные эффекты
- Аллергические реакции.
- Контактный дерматит.
- Эритематозные высыпания.
- Сухость кожи.
- Легкое жжение.
- Зудящий дерматит.
- Редко — бронхоспазм.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозидные антибиотики	Повышает чувствительность микроорганизмов к аминогликозидам
Антибактериальные ЛС	Совместимы
β-лактамные антибиотики	Повышает чувствительность микроорганизмов к β-лактамным антибиотикам
ЛС для общей анестезии	Сенсибилизирует организм к ЛС для общей анестезии
НПВС	Совместимы
Гепарин	Совместимы
Гризеофульвин	Повышает чувствительность микроорганизмов к гризеофульвину
Инсулин	Увеличивает всасывание и усиливает действие
Рифампицин	Повышает чувствительность микроорганизмов к рифампицину
Хлорамфеникол	Повышает чувствительность микроорганизмов к хлорамфениколу
Этанол	Увеличивает всасывание и усиливает действие

Синонимы
Димексид (Россия, Беларусь, Украина)

Дифферин® (Differin®)

Лаборатория «Галдерма» (Франция)

Адапален (Adapalene)
Дерматопротекторы

Форма выпуска
Гель 0,1%
Крем 0,1%

Механизм действия
Взаимодействует со специфическими γ-рецепторами эпидермальных клеток кожи. Снижает «сцепленность» эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшает предпосылки для образования микрокомедонов. Оказывает противовоспалительное действие *in vivo* и *in vitro*, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления, метаболизма арахидоновой кислоты, TOL2-рецепторов моноцитов, что обеспечивает снижение выброса провоспалительных цитокинов.

Основные эффекты
- Проявляет комедонолитическую/антикомедогенную активность.
- Нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференциации.
- Воздействует на один из основных звеньев патогенеза акне — фолликулярный гиперкератоз.

Фармакокинетика
Абсорбция адапалена через кожу очень низка: системное действие не выявлено.

Показания
- Угревая сыпь. Лечение и профилактика.

Способ применения и дозы
Наружно. Наносить на пораженные участки кожи, чистой и высушенной, легкими движениями.

Монотерапия: 1 р/сут (вечером). Терапевтический эффект развивается после 4—8 нед лечения, стойкое улучшение — после 3 мес. В качестве поддерживающей терапии можно применять длительно (до 6 мес и более).

~_.qxd 04.02.05 16:24 Page 658

Комбинированная терапия: дифферин крем (1 р/сут, на ночь) + базирон АС (1 р/сут, утром). При чувствительной коже: базирон АС — 1 р/2—3 сут, дифферин — 1 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Не рекомендуется применение препарата во время беременности и грудного вскармливания.
- Гель рекомендован для жирной и нормальной кожи, крем — для сухой и чувствительной.
- Избегать попадания препарата в глаза и на губы.
- Избегать активной инсоляции, т.к. может появиться раздражение кожи (адапален не обладает фотосенсибилизирующим действием). Лечение может быть продолжено, если солнечная экспозиция сведена к минимуму (использование солнцезащитных очков и шляп).
- Не рекомендуется одновременное использование косметических средств с подсушивающим эффектом на кожу (например, духов или спиртосодержащих средств).
- Поскольку адапален не взаимодействует с кислородом и не разрушается под действием света, а также химически неактивен, его можно применять с другими местными и системными препаратами для лечения акне.

Передозировка

Симптомы: покраснение и шелушение кожи.
Лечение: приостановить использование ЛС до исчезновения раздражения.

Регистрационные удостоверения:
№ 012654/01-2001 от 06.02.2001 (гель)
№ 012654/02-2001 от 06.02.2001 (крем)

_.qxd 04.02.05 17:48 Page 659

З

Заноцин® ОД (Zanocin® OD)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска
Табл. пролонгированного действия, п.о., 400, 800 мг

Механизм действия и основные эффекты
Противомикробный препарат широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие. Препарат ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий. Заноцин ОД является препаратом первой линии для лечения гонореи, сочетания гонореи и хламидиоза, ВЗОМТ (воспалительных заболеваний органов малого таза), а также простатитов любой этиологии. Заноцин ОД является препаратом выбора для лечения урогенитальной хламидийной инфекции и микоплазмозов. Заноцин ОД превосходит препараты обычного офлоксацина по фармакокинетике, удобству приема (1 р/сут) и выполняемости назначений врача. Одна упаковка на курс терапии для большинства показаний.

Заноцин ОД таблетки способны длительное время высвобождать офлоксацин, что делает применение препарата (1 р/сут) более удобным.

Показания
- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Инфекции нижних отделов дыхательного тракта, включая пневмонии, вызванные *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae,* и обострение хронического бронхита.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Гонорея.
- Смешанные уретральные и цервикальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae.*
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Острые воспалительные заболевания органов малого таза (включая инфекции тяжелой степени).
- Простатит любой этиологии, включая туберкулезный.

Способ применения и дозы
Рекомендованная доза **при пневмонии и обострении хронического бронхита** составляет 800 мг 1 р/сут — 10 дней. **При инфекциях мочевыводящих путей** — 400 мг 1 р/сут 3—10 дней; **смешанные уретральные и цервикальные инфекции,** вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, — в дозе 800 мг 1 р/сут 7—14 дней; **при простатите**, вызванном *E. Coli*, — 400 мг 1 р/сут до 6 нед. **Острая неосложненная гонорея** — 400 мг однократно. **Острые воспалительные заболевания органов малого таза** — 800 мг 1 р/сут 10—14 дней.

Регистрационное удостоверение:
П № 015180/01-2003 от 22.08.2003

Заноцин® (Zanocin®)

Ranbaxy Laboratories

(Ирландия, Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска
Табл., п.о., 200 мг
Р-р д/инф. 200 мг, фл. 100 мл

Механизм действия и основные эффекты
Противомикробный препарат широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие. Препарат ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий.

Фармакокинетика
Благодаря чрезвычайно высокой **биодоступности** и легкому проникновению внутрь клетки Заноцин достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток.

Показания
- Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония).
- В составе комбинированной терапии полирезистентного туберкулеза.

_.qxd 04.02.05 17:48 Page 660

- Инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, мастоидит, отит).
- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Гинекологические инфекции (цервицит, сальпингоофорит, эндометрит, параметрит).
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, в т.ч. вызванные гонококком, хламидиями).
- Заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны (в т.ч. синегнойной палочкой), ожоги, карбункулы, импетиго.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции ЖКТ (холецистит, холангит, кишечные инфекции).
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза **при инфекциях мочевыводящих путей** составляет 200 мг 2 р/сут; **при цервиците или уретрите,** вызванном хламидиями, — в дозе 300—400 мг 2 р/сут не менее 7 дней; **при простатите**, вызванном *E. coli,* — 300 мг 2 р/сут до 6 нед. **Острая неосложненная гонорея** — 400 мг однократно. Инфузия назначается при невозможности п/о терапии, в дозе от 200 до 400 мг медленно **в/в** капельно 2 р/сут. **При терапии мультирезистентного туберкулеза —** по 300—400 мг 2 р/сут в составе комплексной терапии.

Регистрационные удостоверения:
П № 012456/01-2000 от 28.11.2000 (р-р д/инф.)
П № 012456/02 от 16.04.2004 (табл.)

Зитролид® (Zitrolid®)

ОАО «Отечественные лекарства», Щелковский витаминный завод (Россия)

Азитромицин (Azithromycinum)
Макролиды

Форма выпуска

Капс. 250 мг №6, 500 мг №3

Механизм действия

Связывается с 50S-субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие). В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении ряда грамположительных бактерий: *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae,* стрептококков групп C, F и G, *Staphylococcus aureus, S. epidermidis.* Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *H. influenzae, H. parainfluenzae* и *H. ducreyi, M. catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis, Brucella melitensis, C. jejuni, H. pylori, Gardnerella vaginalis.* Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., Peptococcus spp. Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в т.ч.: *Legionella pneumophila, C. trachomatis* и *C. pneumoniae, M. pneumoniae, U. urealyticum, Listeria monocytogenes, T. pallidum, Borrelia burgdoferi.*

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью (примерно в 300 раз устойчивей эритромицина) в кислой среде и липофильностью. C_{max} в сыворотке достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. **Концентрация** в тканях и в клетках в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. **Связывание** с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Метаболизируется в печени путем деметилирования. Хорошо **проникает** в органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани, в дыхательные пути, ЛОР-органы. Высокая концентрация в тканях и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в кислой среде, окружающей лизосомы. Способность препарата **накапливаться** преимущественно в лизосомах особенно важна для эрадикации внутриклеточных возбудителей. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Проникает внутрь нейтрофилов и создает в них высокие концентрации.

Элиминация из сыворотки проходит в два этапа: $T_{1/2}$ составляет 14—20 ч между 8-м и 24-м ч после приема препарата и 41 ч в — интервале от 24-го до 72-го ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

Выводится в основном с желчью в неизменном виде, небольшая часть выводится через почки.

Показания

- Инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, сочетанные инфекции, ранние формы сифилиса при непереносимости β-лактамных антибиотиков, шанкроид.
- Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия бо-

_.qxd 04.02.05 17:48 Page 661

лезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.
- Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит и обострения хронического бронхита, требующие антибактериальной терапии; внебольничная пневмония и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями.
- Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Способ применения и дозы

Внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина).

Инфекции верхних и **нижних дыхательных путей, кожи** и **мягких тканей** (за исключением хронической мигрирующей эритемы): 500 мг 1 р/сут в течение 3 дней.

Хроническая мигрирующая эритема: 1-й день 1 г 1 р/сут, затем 500 мг 1 р/сут в течение 4 дней.

Инфекции, передающиеся половым путем (урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), сочетанные инфекции: 1-й день 1 г 1 р/сут, затем 500 мг 1 р/сут в течение 4 дней или по 1 г в 1, 7 и 14-й день; курсовая доза — 3 г.

Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori:* 1 г 1 р/сут в течение 3 дней. В сочетании с антисекреторными и другими ЛС — по решению врача.

Зитролид можно назначать **детям**, чей вес превышает 25 кг: 1 р/сут, суточная доза — 10 мг/кг массы тела, в течение 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг массы тела).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения следует учитывать, что наблюдаемые побочные явления и изменения показателей исчезают или нормализуются через 2—3 нед после прекращения лечения.

С осторожностью назначать:
- при беременности (препарат назначается лишь в том случае, если ожидаемый эффект от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода);
- при кормлении грудью (клинический опыт применения недостаточен).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- вздутие;
- металлический привкус во рту;
- тошнота;
- рвота;
- понос;
- боль в животе;
- умеренное обратимое повышение активности трансаминаз.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожные высыпания.

Регистрационное удостоверение:
Р № 000756/01-2001 от 26.10.2001

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 662

И

Изоконазол (Isoconazole)

Азолы

Форма выпуска
Супп. ваг. 0,6 г
Крем 1%

Механизм действия
Ингибирует синтез эргостерина и изменяет состав мембраны микробной клетки. Активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов, возбудителя эритразмы.

Показания
- Трихофития.
- Эпидермофития.
- Микроспория.
- Кандидоз.
- Эритразма.
- Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, вызванные чувствительными к изоконазолу возбудителями.

Способ применения и дозы
Наружно. Крем наносят на пораженные участки кожи 1 р/сут. Курс лечения — не менее 4 нед, во избежание рецидива необходимо продолжать лечение еще 2 нед после клинического выздоровления. При поражении пальцев рук и ног рекомендуется накладывать марлевую повязку с изоконазолом.

Интравагинально: суппозиторий вводят глубоко во влагалище в положении лежа по 0,6 г 1 р/сут (вечером). Курс лечения 3 дня.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии
Во время лечения следует:
- избегать попадания в глаза;
- учитывать, что вагинальные шарики не применяют в период менструации.

Побочные эффекты
Местные реакции:
- раздражение;
- жжение.

Аллергические реакции:
- кожные.

Синонимы
Гино-травоген овулум (Германия), Травоген (Германия)

Изотретиноин (Izotretinoin)

Дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Субст.-пор.
Супп. рект. 20, 50 мг
Гель д/нар. прим.
Мазь д/нар. прим. 0,1; 0,5; 1 мг/г
Р-р д/нар. прим. 250 мкг/мл
Капс. 10, 20 мг

Механизм действия
Биологически активная форма витамина А, может синтезироваться в организме. Изотретиноин непосредственно не связывается с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (RAR или RXR), а также их подклассами (α-, β- и γ-рецепторами). Он быстро превращается в третиноин (транс-ретиноевую кислоту) и другие вещества-лиганды ядерных рецепторов ретиноевой кислоты и нарушает экспрессию гена, вызывающего изменения в синтезе белка (в зависимости от состояния ткани — либо индукцию, либо ингибирование).

Основные эффекты
- Уменьшает количество и продукцию сальных желез, в результате чего снижается содержание *Propionibacterium acnes* (сам изотретиноин не обладает антибактериальным эффектом).
- Оказывает противовоспалительное, кератолитическое, антисеборейное действие.
- Тормозит терминальную дифференцировку кератиноцитов.
- Стимулирует регенерационные процессы.

Фармакокинетика
При приеме внутрь быстро и достаточно полно **всасывается**, прием с пищей увеличивает абсорбцию. После приема внутрь в дозе 80 мг $ТС_{max}$ изотретиноина — 3 ч, 4-оксо-изотретино-

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 663

ина — 6—20 ч; C_{max} изотретиноина — 256 нг/мл (98—535 нг/мл), 4-оксо-изотретиноина — 87—399 нг/мл. Связь с белками плазмы (преимущественно с альбумином) — 99,9%. После приема внутрь в дозе 40 мг 2 р/сут Css изотретиноина — 160±19 нг/мл, 4-оксо-изотретиноина через 6 ч после приема той же дозы превосходит таковую изотретиноина.

Изотретиноин обнаруживается во многих тканях организма уже через 15 мин после перорального приема, достигает максимальной концентрации через 1 ч и снижается до следовых концентраций через 24 ч; в следовых количествах обнаруживается в печени, матке, яичниках, надпочечниках и слезных железах через 7 дней после применения.

Метаболизируется в печени и стенке кишечника с образованием метаболитов — 4-оксоизоретиноина (основной), третиноина и 4-оксо-третиноина. $T_{1/2}$ изотретиноина — 10—20 ч, меченого радиоизотопами изотретиноина после приема внутрь в дозе 80 мг — 90 дней, 4-оксоизоретиноина — 25 ч (17—50 ч).

Выводится почками (65%) и с желчью или калом (83%).

Показания

- Вульгарные угри тяжелого течения (в т.ч. с образованием гнойников, геморрагические, сливные, склонные к рубцеванию и нарушению пигментации), устойчивые к обычным методам терапии.
- Розовые угри (тяжелое течение).
- Фолликулит, вызванный грамотрицательными микроорганизмами.
- Гнойный гидраденит (вспомогательное лечение).
- Нарушение ороговения (в т.ч. ихтиоз, фолликулярный кератоз, ладоно-подошвенная кератодермия, красный волосистый питириаз).

Для ректального применения — заболевания прямой кишки.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды. **При вульгарных угрях** — в суточной дозе 0,5 мг/кг за один или несколько приемов в течение 2—4 нед; затем дозу увеличивают до 1 мг/кг и продолжают лечение еще 12—20 нед; **максимальная суточная доза** — 2 мг/кг. Коррекция дозы осуществляется в зависимости от чувствительности к препарату и/или выраженности побочных эффектов. Заметный терапевтический эффект обычно отмечается через 1—2 мес лечения, иногда для достижения клинической ремиссии может потребоваться 4—5 мес. Если количество высыпаний уменьшилось на 70% и более за 15—20 нед, лечение прекращают. **Общая курсовая доза** в большинстве случаев не превышает 100—150 мг/кг. При подтверждении персистирующего или рецидивирующего течения болезни перед повторным лечением следует сделать перерыв не менее 8 нед (в зависимости от индивидуальной чувствительности — до 16—20 нед).

В случае обострения заболевания в начале лечения следует перейти на более низкие дозы препарата — 0,5 мг/кг (или ниже) в течение 2 нед.

При фолликулите, вызванном грамотрицательными микроорганизмами, **розовых угрях, гнойном гидрадените** — в суточной дозе 0,5—1 мг/кг в течение 4 мес.

При нарушении ороговения — до 4 мг/кг/сут (в зависимости от заболевания и тяжести течения), длительность лечения — до 4 мес. После достижения клинической ремиссии следует использовать как можно низкие дозы.

Ректально, 0,5—1 мг/кг 1 р/сут, на ночь. Курс лечения — 8—12 нед. Интервалы между повторными курсами — 1—2 мес.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность установленная и планируемая (возможно тератогенное и эмбриотоксическое действие).
- Период лактации.
- Гипервитаминоз А.

Предостережения, контроль терапии

- В процессе лечения следует контролировать функцию печени, содержание липидов в сыворотке крови (натощак).
- Не следует назначать при вульгарных угрях легкого и умеренного течения.
- Больным сахарным диабетом рекомендуется проводить более частый контроль содержания глюкозы в крови.
- Больным, носящим контактные линзы, в случае возникновения побочных эффектов со стороны глаз следует пользоваться очками.
- В период лечения и в течение 30 дней после его окончания необходимо полностью исключить забор крови у потенциальных доноров для полного исключения возможности попадания этой крови беременным пациенткам (высокий риск развития тератогенного и эмбриотоксического действия).
- Женщинам репродуктивного возраста необходимо применять надежные контрацептивные ЛС за 4 нед до, во время и в течение 1 мес после окончания лечения. В случае наступления беременности ее следует прервать по медицинским показаниям.
- Необходимо избегать повышенной инсоляции, в т.ч. УФ-терапию.
- В случае возникновения колита, нарушений зрения и симптомов псевдоопухоли головного мозга лечение прекращают. При подозрении на псевдоопухоль головного мозга проводят неврологическое обследование.

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 664

- В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, при приеме первой дозы.

С осторожностью назначать:
- при состояниях, вызывающих гипертриглицеридемию (в т.ч. семейной гипертриглицеридемии в анамнезе, алкоголизме, ожирении, сахарном диабете — изотретиноин повышает концентрацию триглицеридов в плазме, снижает содержание ЛПВП и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний);
- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при хроническом панкреатите;
- при хронической сердечной недостаточности;
- при сахарном диабете и предрасположенности к его развитию;
- при беременности;
- в период лактации.

Побочные эффекты

Со стороны кожных покровов:
- зуд;
- фотосенсибилизация;
- шелушение кожи ладоней и подошв;
- истончение волос;
- редко — хейлит;
- инфекции кожи;
- кожная сыпь.

Со стороны органов чувств:
- ксерофтальмия;
- жжение в глазах;
- гиперемия конъюнктивы;
- затруднения при ношении контактных линз;
- редко — катаракта.

При длительном применении в высоких дозах:
- нарушение четкости зрительного восприятия;
- нарушение сумеречного зрения;
- неврит зрительного нерва.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- артралгия;
- при длительном применении в высоких дозах — гиперостоз.

Со стороны нервной системы:
- головная боль;
- необычайная утомляемость.

Редко:
- депрессия;
- психоз;
- суицидальные мысли;
- псевдоопухоль головного мозга (нарушение четкости зрительного восприятия, головная боль, неукротимые тошнота и рвота).

Со стороны пищеварительной системы:
- диспепсия;
- сухость слизистой оболочки полости рта;
- кровотечение из десен;
- воспаление десен.

Редко:
- гепатит;
- колит;
- регионарный илеит.

Лабораторные показатели:
- повышение концентрации ТГ;
- повышение концентрации холестерина;
- снижение ЛПВП в плазме.

Местные реакции:
- при вытекании суппозиторной массы — местно раздражающее действие (сохранять положение «лежа» в течение 30 мин после введения свечи);

Тератогенный и эмбриотоксический эффекты:
- врожденные уродства — гидро- и микроцефалия;
- недоразвитие черепно-мозговых нервов;
- микрофтальмия;
- пороки развития сердечно-сосудистой системы, паращитовидных желез.

Нарушения формирования скелета:
- недоразвитие пальцевых фаланг;
- недоразвитие черепа;
- недоразвитие шейных позвонков;
- недоразвитие бедренной кости;
- недоразвитие лодыжек;
- недоразвитие костей предплечья;
- недоразвитие лицевого черепа;
- волчья пасть;
- низкое расположение ушных раковин;
- недоразвитие ушных раковин;
- недоразвитие или полное отсутствие наружного слухового прохода;
- грыжа головного и спинного мозга;
- костные сращения;
- сращение пальцев рук и ног;
- нарушения развития вилочковой железы;
- гибель плода в перинатальный период, преждевременные роды, выкидыши;
- преждевременное закрытие эпифизарных зон роста;
- в эксперименте на животных — феохромоцитома.

Другие эффекты:
- носовое кровотечение;
- сухость слизистой оболочки полости носа.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики тетрациклинового ряда	Снижают эффективность
ГКС	Снижают эффективность
Препараты, повышающие фоточувствительность (в т.ч. сульфонамиды, тетарциклины, тиазидные диуретики)	Одновременное применение увеличивает риск возникновения солнечных ожогов

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 665

Группы и ЛС	Результат
Другие ретиноиды (в т.ч. ацитретин, третиноин, ретинол, тазаротен, адапален)	Одновременное применение увеличивает риск возникновения гипервитаминоза А
Тетрациклины	Увеличивают риск повышения внутричерепного давления (одновременное применение с изотретиноином не рекомендуется

Синонимы
13-цис-Ретиноевая кислота (Россия), Дерморетин (Россия), Ретиноевая мазь (Россия), Ретасол (Россия), Роаккутан (Германия)

Интерферон альфа-2а (Interferon alpha-2a)

Иммуномодуляторы. Противовирусные ЛС

Форма выпуска
Лиоф. для приготовления р-ра для в/м введения 500 тыс., 1, 3, 5 млн МЕ
Лиоф. для приготовления р-ра для в/м и мест. прим. 500 тыс., 1, 3, 5 млн МЕ
Мазь д/мест. и нар. прим.
Мазь д/нар. прим. 10 тыс. МЕ/г
Р-р для в/м и п/к введ. 3, 4, 5, 6, 9, 18 млн МЕ
Субст.- жидк.
Субст.- р-р [замороженный]

Механизм действия
Обладает многими свойствами α-интерферонов человека. Оказывает противовирусное действие. Основной механизм противоопухолевого действия пока неизвестен.

Основные эффекты
- Оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.
- В опухолевых клетках человека, обработанных Роферoном-А (в клетках HT29), достоверно уменьшается синтез ДНК, РНК и белка.
- Обладает антипролиферативным действием на ряд опухолей человека *in vitro*.
- Подавляет рост некоторых ксенотрансплантатов опухолей человека у «голых» мышей.
- *In vivo* антипролиферативная активность Роферона-А изучалась на таких опухолях, как мукоидная карцинома молочной железы и аденокарцинома слепой и поперечно-ободочной кишки, а также предстательной железы.
- Многие эффекты интерферона альфа-2а, в отличие от таковых других белков человека, частично или полностью исчезают при его испытании на животных.
- Тем не менее у макак-резусов, которым предварительно вводили интерферон альфа-2а, индуцировалась значительная активность против вируса осповакцины.

Фармакокинетика
После в/м или п/к введения **биодоступность** — более 80%. После в/м введения дозы в 36 млн МЕ C_{max} — 1500—2580 пг/мл (в среднем 2020 пг/мл), а после п/к — 1250—2320 пг/мл (в среднем 1730 пг/мл), TC_{max} — 3,8 и 7,3 ч соответственно.

Фармакокинетические параметры при введении в дозах от 3 до 198 млн МЕ носят линейный характер. После в/в инфузии 36 млн МЕ **объем распределения** в равновесном состоянии — 0,22—0,75 л/кг (в среднем 0,4 л/кг). Как у здоровых лиц, так и у больных с метастазирующим раком наблюдаются большие индивидуальные колебания концентрации интерферона альфа-2а в сыворотке крови.

Основной путь **выведения** — почечный. Печеночный метаболизм и выведение с желчью представляют собой менее значимые пути элиминации. $T_{1/2}$ после в/в инфузии 36 млн МЕ — 3,7—8,5 ч (в среднем 5,1 ч), а общий клиренс — 2,14—3,62 мл/кг/мин (в среднем 2,79 мл/кг/мин).

После однократного в/м введения больным с метастазирующим раком и с хроническим гепатитом В фармакокинетические показатели аналогичны таковым у здоровых лиц. После однократного введения доз до 198 млн МЕ наблюдается дозозависимое увеличение сывороточных концентраций. Распределение или выведение при введении 2 р/сут (0,5—36 млн МЕ), 1 р/сут (1—54 млн МЕ) или 3 р/нед (1—136 млн МЕ) на протяжении до 28 дней не изменяются.

У некоторых больных в/м введение интерферона альфа-2а несколько раз в сутки длительностью до 28 дней приводило к возрастанию сывороточных концентраций в 2—4 раза по сравнению с таковыми после разового введения. Однако многократное введение согласно любому из изученных к настоящему времени режимов дозирования не изменяло параметры распределения или выведения.

Показания
Внутримышечное и подкожное введение
Новообразования лимфатической системы и системы кроветворения:
- волосатоклеточный лейкоз;
- миеломная болезнь;
- кожная t-клеточная лимфома;
- хронический миелолейкоз;
- тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях;

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 666

- неходжкинская лимфома (низкой степени злокачественности).

Опухоли:
- саркома Капоши (у больных СПИДом без анамнестических указаний на оппортунистические инфекции);
- запущенная почечноклеточная карцинома;
- метастазирующая меланома, меланома (после хирургической резекции толщина опухоли более 1,5 мм в отсутствие поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов);
- базальноклеточный рак кожи;
- плоскоклеточный рак кожи;
- кератоакантома;
- гистиоцитоз-Х; сублейкемический миелоз.

Вирусные заболевания:
- хронический активный гепатит В (у взрослых, имеющих маркеры вирусной репликации, т.е. положительных по ДНК вируса гепатита В, ДНК-полимеразе или поверхностному антигену вируса гепатита В);
- хронический активный гепатит С (у взрослых, имеющих антитела к вирусу гепатита С или РНК вируса гепатита С в сыворотке крови и повышение активности АЛТ без признаков печеночной декомпенсации — класс А по шкале Чайлд—Пьюга);
- остроконечные кондиломы;
- вирусные (гриппозные, аденовирусные, энтеровирусные, герпетические, паротитные), вирусно-бактериальные и микоплазменные менингоэнцефалиты (наиболее эффективен в первые 4 дня заболевания);
- вирусный конъюнктивит;
- вирусный кератоконъюнктивит;
- вирусный кератит;
- вирусный кератоувеит;
- эссенциальная тромбоцитопения;
- рассеянный склероз;
- комплексная терапия детей: острый лимфобластный лейкоз (в период ремиссии после окончания индуктивной химиотерапии — на 4—5 мес ремиссии);
- респираторный папилломатоз гортани (начиная со следующего дня после удаления папиллом).

Мазь для местного применения:
- герпетические и другие вирусные заболевания кожи;
- герпетические и другие вирусные заболевания слизистых оболочек (в т.ч. простой и опоясывающий герпес, рецидивирующий герпес лица, гениталий, гингивит и герпетический стоматит).

Раствор для местного применения:
- вирусный конъюнктивит;
- кератоконъюнктивит;
- кератит;
- кератоувеит.

Раствор для приема внутрь:
- острый гепатит В;
- хронический гепатит В (в активной и неактивной репликативных формах);
- хронический гепатит В (осложненный гломерулонефритом в составе комплексной терапии).

Способ применения и дозы

Р-р для в/м и п/к введения

Непосредственно перед применением содержимое ампулы растворяют в воде для инъекций (в 1 мл — при в/м введении и в очаг, 5 мл — при субконъюнктивальном и местном введении). Раствор препарата должен быть прозрачным, без посторонних включений. Время растворения не должно превышать 4 мин.

П/к (особенно рекомендуется больным с тромбоцитопенией (менее 50 тыс./мкл) или больным с повышенным риском развития кровотечений) или **в/м**.

Волосатоклеточный лейкоз: начальная доза — 3 млн МЕ/сут в течение 16—24 нед. При непереносимости суточную дозу уменьшают до 1,5 млн МЕ и/или снижают кратность введения до 3 р/нед. Поддерживающая доза — 3 млн МЕ 3 р/нед. При непереносимости дозу уменьшают до 1,5 млн МЕ 3 р/нед. Минимальная эффективная доза при волосатоклеточном лейкозе не определена.

Продолжительность лечения — 6 мес, при наличии положительного эффекта терапию продолжают, при его отсутствии — прекращают. Оптимальная продолжительность терапии при волосатоклеточном лейкозе не установлена (максимальная продолжительность лечения составила 20 мес подряд).

Миеломная болезнь: 3 млн МЕ 3 р/нед. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу еженедельно увеличивают до достижения максимальной переносимой дозы (9—18 млн МЕ) 3 р/нед. Лечение по этой схеме продолжают в течение длительного времени при отсутствии прогрессирования заболевания и выраженной непереносимости препарата.

Кожная Т-клеточная лимфома (больным старше 18 лет): начальная доза — 3 млн МЕ/сут, постепенно увеличивая суточную дозу до 18 млн МЕ в течение 12 нед по схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7—84-й день — 18 млн МЕ/сут. Поддерживающая доза — максимально переносимая доза (но не превышающая 18 млн МЕ) 3 р/нед. Продолжительность лечения — не менее 8 нед, предпочтительнее — 12 нед; при наличии положительного эффекта лечение продолжают, при его отсутствии — прекращают. Оптимальная продолжительность лечения Роферoном-А при кожной Т-клеточной лимфоме не установлена (максимальная продолжительность лечения составляет 40 мес подряд).

Хронический миелолейкоз (с 18 лет и старше): начальная доза — 3 млн ЕД/сут с постепен-

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 667

ным увеличением дозы на протяжении 8—12 нед по схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 6 млн МЕ/сут, 7—84-й день — 9 млн МЕ/сут. Продолжительность лечения — не менее 8 нед, предпочтительно — 12 нед; при наличии эффекта — терапию продолжают до достижения полной гематологической ремиссии, но не более 18 мес. При отсутствии динамики гематологических показателей терапию прекращают. При полной гематологической ремиссии лечение продолжают в дозе 9 млн МЕ/сут (оптимальная доза) или 9 млн МЕ 3 р/нед (минимальная доза) до достижения цитогенетической ремиссии. Оптимальная продолжительность лечения хронического миелолейкоза Фероном-А не установлена, хотя есть наблюдения цитогенетических ремиссий длительностью 2 года после начала лечения.

Тромбоцитоз на фоне миелопролиферативных заболеваний: начальная доза — 3 млн ЕД/сут с последующим повышением дозы в течение 12 нед по схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 6 млн МЕ/сут, 7—84-й день — 9 млн МЕ/сут. Продолжительность лечения — не менее 8 нед, предпочтительно — не менее 12 нед. При наличии эффекта — терапию продолжают, при отсутствии динамики гематологических показателей — прекращают.

В случае тромбоцитоза при миелопролиферативных заболеваниях (кроме хронического миелолейкоза) рекомендуется следующая схема повышения дозы: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—30-й день — 6 млн МЕ/сут. Поддерживающая доза (для поддержания числа тромбоцитов в пределах нормы) — 1—3 млн МЕ 2—3 р/нед. Каждому больному следует, однако, индивидуально подбирать максимально переносимую дозу.

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности (в качестве поддерживающей терапии после стандартной химиотерапии с лучевой терапией или без нее): 3 млн МЕ п/к 3 р/нед в течение не менее 12 мес. Лечение нужно начинать как можно раньше при улучшении состояния больного, обычно через 4—6 нед после химио- и лучевой терапии. В комбинации с традиционными схемами химиотерапии (например, с комбинацией циклофосфамида, преднизона, винкристина и доксорубицина) — 6 млн МЕ/м^2 с 22-го по 26-й день каждого 28-дневного цикла. В этом случае лечение Фероном-А можно начинать одновременно с химиотерапией.

Саркома Капоши на фоне СПИДа: начальная доза (с 18 лет и старше) — 3 млн МЕ/сут с постепенным повышением дозы в течение 10—12 нед до 18 млн МЕ/сут, по возможности — до 36 млн МЕ/сут по схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7—9-й день — 18 млн МЕ/сут, 10—84-й день — до 36 млн МЕ/сут (в случае переносимости). Поддерживающая доза — в максимально переносимой дозе 3 р/нед, но не превышающей 36 млн МЕ/сут.

Частота ремиссии у больных с саркомой Капоши на фоне СПИДа, получавших Роферон-А в суточной дозе 3 млн МЕ, была меньше, чем при назначении рекомендованных доз. Для определения реакции на лечение следует документировать динамику опухоли. Продолжительность лечения — не менее 10 нед, предпочтительно — 12 нед. При наличии положительного эффекта терапию продолжают, при его отсутствии — прекращают. Обычно эффект начинает проявляться через 3 мес лечения. Оптимальная продолжительность лечения Фероном-А саркомы Капоши на фоне СПИДа не установлена (максимальная продолжительность лечения составила до 20 мес подряд). При наличии эффекта лечение нужно продолжать, по крайней мере, до исчезновения опухоли.

Запущенный почечноклеточный рак (монотерапия Фероном-А): начальная доза 3 млн ЕД/сут с постепенным повышением дозы в течение 8—12 нед до 18 млн МЕ/сут, а по возможности — до 36 млн МЕ/сут по следующей схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7—9-й день — 18 млн МЕ/сут, при переносимости увеличивая дозу на 10—84-й день до 36 млн МЕ/сут. Дозу 36 млн МЕ рекомендуется вводить в/м. Поддерживающая доза — в максимально переносимой дозе 3 р. в неделю, но не превышая 36 млн МЕ/сут.

Продолжительность лечения — не менее 8 нед, предпочтительно — не менее 12 нед. При наличии эффекта терапию продолжают, при его отсутствии — прекращают. Оптимальная продолжительность лечения запущенной почечноклеточной карциномы Фероном-А не установлена (максимальная продолжительность лечения составила 16 мес подряд).

Запущенный почечноклеточный рак (Роферон-А/винбластин): в 1-ю неделю Роферон-А назначают в дозе 3 млн МЕ 3 р/нед, во 2-ю неделю — по 9 млн МЕ 3 р/нед, затем — по 18 млн МЕ 3 р/нед (в случае непереносимости дозу можно уменьшить до 9 млн МЕ 3 р/нед). В течение этого периода винбластин вводят в/в в дозе 0,1 мг/кг 1 р/3 нед. Продолжительность лечения — не менее 3 мес, максимум — до 12 мес или до начала прогрессирования заболевания. В случае полной ремиссии лечение можно прекратить через 3 мес после ее наступления.

Меланома: начальная доза — 18 млн МЕ 3 р/нед в течение 8—12 нед. Поддерживающая доза — 18 млн МЕ (или в максимально переносимой дозе) 3 р/нед. Продолжительность лечения — не менее 8 нед, предпочтительно — не менее 12 нед. При наличии эффекта терапию продолжают, при его отсутствии — прекращают. Оптимальная продолжительность лечения запущенной меланомы не установлена (максимальные

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 668

ная продолжительность лечения составила 17 мес).

Меланома после хирургической резекции: 3 млн МЕ 3 р/нед. Продолжительность лечения — 18 мес. Лечение должно быть начато не позднее чем через 6 нед после операции.

Гистиоцитоз-Х — по 3 млн МЕ ежедневно в течение 1 мес. Повторные курсы с интервалами в 1—2 мес в течение 1—3 лет.

Ювенильный респираторный папилломатоз гортани — по 100—150 тыс. МЕ/кг ежедневно в течение 45—50 дней, затем в той же дозировке 3 р/нед в течение 1 мес. Второй и третий курс проводят с интервалом 2—6 мес.

Рассеянный склероз — по 1 млн МЕ при пирамидном синдроме 3 р/сут, при мозжечковом синдроме — 1—2 р/сут в течение 10 дней с последующим введением по 1 млн МЕ 1 р/нед в течение 5—6 мес. Суммарная доза — 50—60 млн МЕ.

Перифокальное введение. При базально-клеточном и плоскоклеточном раке, кератоакантоме — вводят под очаг поражения по 1 млн МЕ 1 р/сут ежедневно в течение 10 дней. В случае выраженных местных воспалительных реакций введение под очаг поражения проводят через 1—2 дня. По окончании курса, при необходимости, проводят криодеструкцию.

Хронический вирусный гепатит В: оптимальный режим дозирования не установлен. Обычно назначают по 4,5 млн МЕ 3 р/нед в течение 6 мес. Если содержание маркеров вирусной репликации или поверхностного антигена вируса гепатита В после 1 мес лечения не уменьшилось, дозу можно увеличить. Дальнейшую коррекцию дозы проводят в зависимости от переносимости препарата. Если через 3—4 мес улучшения не наблюдается, следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии.

Дети: введение Роферона-А в дозах до 10 млн МЕ/м² вполне безопасно, однако эффективность этой терапии не доказана.

Хронический вирусный гепатит С. Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином при рецидиве у взрослых больных, у которых предшествующая монотерапия интерферономальфа дала временный эффект): Роферон-А — 4,5 млн МЕ 3 р/нед в течение 6 мес, рибавирин — по 1—1,2 г/сут в 2 приема (во время завтрака и ужина).

Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином ранее нелеченных больных хроническим гепатитом С: Роферон-А — 3—4,5 млн МЕ 3 р/нед в течение не менее 6 мес, рибавирин — по 1—1,2 г/сут в 2 приема (во время завтрака и ужина). Если через 6 мес терапии РНК вируса гепатита С отсутствует, а больной инфицирован вирусом генотипа 1 и до лечения имел высокую вирусную нагрузку, то лечение должно продолжаться еще в течение 6 мес. При решении вопроса о продолжении лечения до 12 мес следует учитывать другие прогностически неблагоприятные факторы (возраст старше 40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз). Если в первые 6 мес терапии вирусологической ремиссии (РНК вируса гепатита С ниже предела определения) достичь не удается, то в дальнейшем стойкая вирусологическая ремиссия (РНК вируса гепатита С ниже предела определения через 6 мес после отмены ЛС) маловероятна.

Монотерапия Рофероном-А при хроническом вирусном гепатите С (при непереносимости рибавирина или при наличии противопоказаний к его приему): начальная доза — 6 млн МЕ 3 р/нед в течение 3 мес. Поддерживающая доза для закрепления полной ремиссии больным с нормализовавшейся активностью АЛТ в сыворотке крови — 3 млн МЕ 3 р/нед в течение еще 3—9 мес. Если через 3 мес лечения активность АЛТ остается повышенной, терапию следует прекратить.

Остроконечные кондиломы: 1—3 млн МЕ 3 р/нед в течение 1—2 мес.

Мазь для местного применения: наружно, на пораженный участок наносят 1—3 р/сут в течение 3—5—7 дней. Лечение начинают при появлении первых признаков герпетических поражений кожи и слизистых и в первые 2—3 дня рецидивов герпеса различной локализации с появлением эритемы, отечности, пузырьков, жжения. При высыхании мази на гидрогелевой основе (10—15 мин) образуется защитная полимерная пленка.

Раствор для местного применения: субконъюнктивально или местно. Субконъюнктивально (непосредственно перед применением содержимое ампулы растворяют в 5 мл стерильного 0,9% р-ра NaCl): при стромальных кератитах и кератоиридоциклитах — по 60 тыс. МЕ в объеме 0,3 мл ежедневно или через день в зависимости от тяжести процесса. Инъекции проводят под местной анестезией 0,5% р-ром тетракаина. Курс лечения — 15—25 инъекций.

Местно (содержимое ампулы растворяют в 5 мл стерильного 0,9% р-ра NaCl): при конъюнктивите и поверхностных кератитах на конъюнктиву пораженного глаза по 2 капли р-ра 6—8 р/сут. По мере стихания воспалительных явлений число инстилляций уменьшают до 3—4 р/сут. Курс лечения — 2 нед.

Раствор для приема внутрь: за 30 мин до еды. Непосредственно перед применением к содержимому флакона добавляют 1—2 мл дистиллированной или охлажденной кипяченой воды. При встряхивании в течение 1—5 мин должна образоваться однородная белая суспензия.

Острый гепатит В: взрослым и детям школьного возраста — по 1 млн МЕ 2 р/сут, детям 3—7 лет — 0,5 млн МЕ 1 р/сут в течение 10 дней, при необходимости (после контрольных биохимических исследований крови) и более, до полного выздоровления.

Хронический гепатит В (в активной и неактивной репликативных формах, ассоциирован-

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 669

ный с гломерулонефритом): дети школьного возраста и взрослые — 1 млн МЕ, дети 3—7 лет — 0,5 млн МЕ в течение 10 дней 2 р/сут и затем в течение 1 мес через день 1 р/сут.

Противопоказания

Раствор для внутримышечного и подкожного введения:

- гиперчувствительность;
- декомпенсированные заболевания сердца (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая почечная/печеночная недостаточность;
- угнетение миелоидного ростка кроветворения;
- судороги и/или нарушения функции ЦНС;
- хронический гепатит с выраженной декомпенсацией или с циррозом печени;
- хронический гепатит (у больных, получающих или недавно получавших иммунодепрессанты, за исключением кратковременного лечения ГКС);
- хронический миелолейкоз (в случае предстоящей или возможной аллогенной трансплантации костного мозга в ближайшем будущем);
- детский возраст (до 2 лет — в качестве консерванта содержит бензиловый спирт).

Мазь для местного применения:

- гиперчувствительность;
- беременность;
- период лактации.

Раствор для местного применения:

- гиперчувствительность;
- аллергические заболевания (в т.ч. поливалентная аллергия);
- беременность;
- детский возраст.

Раствор для приема внутрь:

- гиперчувствительность;
- тяжелые формы аллергических заболеваний;
- беременность.

Предостережения, контроль терапии

Раствор для внутримышечного и подкожного введения:

- Роферон-А следует назначать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения интерферонами. Больных следует информировать не только о преимуществах данной терапии, но и о возможных побочных реакциях.
- При легком и умеренном нарушении функций почек, печени или костного мозга необходимо тщательно контролировать показатели их функций.
- При наличии изменений функциональных «печеночных» проб в ходе лечения необходимо тщательно наблюдать таких больных и при необходимости отменить препарат.
- Рекомендуется периодическое психоневрологическое обследование всех больных.
- Угнетение костномозгового кроветворения может приводить к повышенному риску инфекции или кровотечения. Необходим регулярный контроль гематологических показателей (развернутые анализы крови) до начала и во время лечения Рофероном-А.
- У больных после трансплантации (например, почки или костного мозга) лекарственная иммунодепрессия может быть менее эффективной, т.к. интерфероны оказывают стимулирующее воздействие на иммунную систему.
- При наличии клинической симптоматики гипергликемии необходим контроль концентрации глюкозы в крови и соответствующее наблюдение. Больным сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы гипогликемических ЛС.
- Назначать Роферон-А новорожденным, особенно недоношенным, и детям до 2 лет не рекомендуется, поскольку он содержит бензиловый спирт в качестве консерванта, который, по имеющимся сообщениям, может приводить к стойким нарушениям в нервно-психической сфере и полиорганной недостаточности.
- Мужчины и женщины, получающие Роферон-А, должны пользоваться надежными методами контрацепции. При беременности препарат следует назначать только в том случае, если польза от лечения превышает возможный риск для плода. Хотя экспериментальные данные не дают указаний на тератогенность препарата, нельзя исключить возможность того, что его применение во время беременности может нанести вред плоду. При введении макакам-резус на ранних и средних сроках беременности доз, значительно превосходящих рекомендуемые для лечения, отмечалось возрастание числа выкидышей.
- Неизвестно, выделяется ли Роферон-А с грудным молоком. Вопрос о прекращении кормления грудью или об отмене препарата должен решаться в зависимости от важности лечения для матери.
- Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в готовом к применению р-ре Роферона-А, может проникать через плаценту. При назначении раствора Роферона-А непосредственно перед родами или кесаревым сечением следует помнить о токсическом воздействии на недоношенных детей.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Роферон-А может оказывать положительный эффект у больных с прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфомой, в т.ч. рефрактерных к традиционной терапии или не подходящих для ее проведения. Примерно у 40% больных с кожной Т-клеточной лимфомой объективного противоопухолевого эффекта добиться не удается. Частичная ремиссия наблюдается обычно в

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 670

пределах 3 мес лечения, а полная — в пределах 6 мес, хотя иногда для достижения наилучшего эффекта требуется 12 мес терапии.

- Роферон-А показан для лечения больных с хроническим миелолейкозом, положительных по филадельфийской хромосоме. Можно ли считать Роферон-А препаратом, излечивающим данное заболевание, пока неизвестно. Роферон-А приводит к гематологической ремиссии у 60% больных с хроническим миелолейкозом, независимо от предшествующей терапии. У $^{2}/_{3}$ из этих больных полная гематологическая ремиссия еще сохраняется через 18 мес после начала лечения. В отличие от цитотоксичной химиотерапии интерферон альфа-2а может привести к стабильной цитогенетической ремиссии, продолжающейся более 40 мес. Эффективность, безопасность и оптимальные дозы Роферона-А для детей с хроническим миелолейкозом не установлены.
- Тромбоцитоз часто сопровождает хронический миелолейкоз, клинически тяжелый тромбоцитоз проявляется большой частотой тяжелого тромботического диатеза. Роферон-А за несколько дней снижает число тромбоцитов, уменьшает частоту сопутствующих тромбогеморрагических осложнений и не обладает лейкозогенным потенциалом. Поэтому при лечении больных с чрезмерным тромбоцитозом при хроническом миелолейкозе и других миелопролиферативных заболеваниях рекомендуется применять нелейкозогенную терапию Рофероном-А.
- У больных с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности Роферон-А, назначенный дополнительно к химиотерапии (с лучевой терапией или без нее), удлиняет безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессирования.
- Вероятность того, что больные с саркомой Капоши на фоне СПИДа положительно отреагируют на терапию, выше в том случае, если у них в анамнезе нет оппортунистических инфекций, симптомов группы В (потеря массы тела более 10%, температура тела выше 38° С при отсутствии известного очага инфекции, ночное повышенное потоотделение), а исходное число Т4-лимфоцитов превышает 200 в мкл. После прекращения терапии Рофероном-А саркома Капоши часто рецидивирует.
- У больных почечноклеточным раком с рецидивом опухоли или метастазами наилучший терапевтический эффект наблюдался при назначении больших доз Роферона-А (36 млн МЕ/сут) в качестве монотерапии или умеренных доз Роферона-А (18 млн МЕ 3 р/нед) в комбинации с винбластином, по сравнению с монотерапией умеренными дозами Роферона-А 3 р/нед. У больных, получавших небольшие дозы Роферона-А (2 млн МЕ/м^2/сут), эффект от лечения отсутствовал. Назначение Роферона-А в комбинации с винбластином вызывает ремиссию у 20% больных, замедляет прогрессирование заболевания, удлиняет общую выживаемость больных с запущенным раком почки и приводит лишь к небольшому увеличению частоты легкой и умеренной лейкопении и гранулоцитопении по сравнению с монотерапией.
- У 10—25% больных с запущенной злокачественной меланомой лечение Рофероном-А приводило к объективной регрессии опухолей кожной и висцеральной локализации. При использовании доз менее 18 млн МЕ 3 р/нед терапевтический эффект наблюдался реже. У больных, реагировавших на лечение, отмечался более длинный срок выживания.
- Адъювантная терапия малыми дозами Роферона-А увеличивает продолжительность времени без рецидива заболевания у больных без поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов после резекции меланомы (толщина опухоли более 1,5 мм).
- Эффективность Роферона-А у больных с хроническим гепатитом В, одновременно инфицированных ВИЧ, не доказана.
- Большинство случаев рецидива хронического вирусного гепатита С после адекватной терапии возникает не позже чем через 4 мес после окончания лечения.
- Указаний на прямое кардиотоксическое действие препарата нет, однако существует вероятность, что острые, самостоятельно исчезающие токсичные эффекты (например, повышение температуры тела, озноб), часто сопровождающие лечение Рофероном-А, могут вызывать обострение имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- У больных гепатитом В сердечно-сосудистые побочные эффекты наблюдаются очень редко.
- У макак-резусов, которым назначали дозы препарата, значительно превышающие рекомендуемые для терапии, наблюдались транзиторные нарушения менструального цикла, в т.ч. удлинение периода менструаций. Значимость этих данных для человека не установлена.
- У некоторых больных после введения ЛС, содержащих гомологичный белок, могут образовываться нейтрализующие активный белок антитела (существует вероятность, что у ряда больных будут обнаруживаться антитела ко всем интерферонам — как природным, так и рекомбинантным). При некоторых заболеваниях (рак, СКВ, опоясывающий герпес) антитела к лейкоцитарному интерферону человека могут спонтанно возникать у больных, ранее никогда не получавших интерфероны.
- В эксперименте на мышах относительная иммуногенность лиофилизированного Роферона-А со временем увеличивается, если его хранить при температуре 25° С. В клинических исследованиях, в которых использовался лиофилизированный Роферон-А, хранившийся при

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 671

температуре 25° С, нейтрализующие антитела к Роферону-А были выявлены примерно у $^1/_5$ части больных. Указаний на то, что при каком-либо из клинических показаний наличие таких антител может отрицательно повлиять на реакцию больного на Роферон-А, нет. При хранении лиофилизированного Роферона-А при температуре 4° С (рекомендованные условия хранения) возрастания иммуногенности не наблюдается.

- Данные о побочных действиях препарата основаны на опыте лечения больных с самыми различными злокачественными заболеваниями, часто рефрактерными к предыдущему лечению и находившимися на поздних стадиях, а также больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С.
- Большинство онкологических больных получали дозы, значительно превышающие рекомендуемые в настоящее время. Это, возможно, и объясняет более высокую частоту и степень тяжести побочных реакций в этой группе больных по сравнению с больными гепатитом В, у которых побочные реакции были обычно преходящими (через 1—2 нед после начала лечения показатели возвращались к исходному состоянию). Усиленное выпадение волос может продолжаться в течение нескольких недель.
- Как и все интерфероны, у отдельных лиц при длительном применении препарат может вызывать появление антител к интерферону, что и приводит к снижению терапевтического эффекта.
- У больных эритродермической стадией грибовидного микоза при повышении температуры свыше 39° С и в случае обострения процесса введение Реаферона-ЕС следует прекратить.
- У лиц с высокой пирогенной реакцией (39° С и выше) на введение Реаферона-ЕС рекомендуется одновременное применение индометацина.
- При резко выраженных местных и общих побочных реакциях введение Реаферона-ЕС следует прекратить.

Мазь:

- необходимо избегать попадания мази в глаза.

Раствор для местного применения:

- у лиц с гипертермией (39° С и выше) на введение Реаферона рекомендуется одновременное применение индометацина;
- при резко выраженных побочных явлениях введение Реаферона следует прекратить;
- при остром вирусном гепатите назначение препарата в более поздние сроки менее эффективно; неэффективен при развивающейся печеночной коме и холестатическом течении острого гепатита В;
- ввиду пирогенности Реаферона у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями его применяют под контролем ЭКГ.

С осторожностью назначать:

Раствор для внутримышечного и подкожного введения:

- при хроническом гепатите с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе;
- при тяжелой миелосупрессии;
- при беременности, в период лактации.

Мазь:

- при беременности;
- в период лактации.

Раствор для местного применения:

- при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Побочные эффекты

Раствор для внутримышечного и подкожного введения:

- часто — гриппоподобный синдром;
- вялость;
- повышение температуры тела;
- озноб;
- снижение аппетита;
- миалгия, головная боль;
- артралгия;
- повышенное потоотделение.

Данные острые побочные действия обычно ослабевают или устраняются при одновременном назначении парацетамола, а их выраженность в ходе лечения или при изменении дозы Роферона-А имеет тенденцию к уменьшению, хотя при продолжении терапии могут возникнуть сонливость, слабость и вялость.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита (66%);
- тошнота (50%);
- часто — рвота;
- сухость во рту;
- снижение массы тела;
- диарея;
- слабо или умеренно выраженная боль в животе;
- редко — запоры;
- метеоризм;
- усиление перистальтики ЖКТ;
- изжога;
- обострение язвенной болезни;
- желудочно-кишечное кровотечение (не угрожающее жизни);
- тяжелое нарушение функции печени (вплоть до развития печеночной недостаточности).

Лабораторные показатели:

- повышение активности АЛТ, ЩФ, ЛДГ;
- гипербилирубинемия (как правило, не требуют коррекции дозы);
- редко — снижение активности «печеночных» трансаминаз при гепатите В (обычно свидетельствует об улучшении состояния больного).

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- психические нарушения;
- забывчивость;
- депрессия;

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 672

- сонливость;
- спутанность сознания;
- тревожность;
- нервозность;
- нарушения сна;
- иногда — парестезии;
- онемение конечностей;
- невропатия;
- тремор;
- редко — выраженная сонливость;
- редко — судороги;
- редко — кома;
- нарушения мозгового кровообращения;
- временное снижение потенции;
- суицидальные попытки (необходима отмена препарата).

Со стороны органов чувств:
- нарушение зрения;
- ишемическая ретинопатия;
- часто — изменение вкусовых ощущений.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- у 20% больных — транзиторное повышение или снижение АД;
- отеки;
- цианоз;
- аритмия;
- сердцебиение;
- редко — хроническая сердечная недостаточность;
- остановка сердца;
- инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы:
- боли в грудной клетке;
- редко — кашель и небольшая одышка;
- отек легких;
- пневмония;
- остановка дыхания.

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:
- у 20% больных — выпадение волос (легкая или умеренная выраженность, обратимое после прекращения лечения);
- редко — обострение герпетических высыпаний на губах;
- сыпь;
- зуд;
- сухость кожи и слизистых оболочек;
- выделения из носа и носовые кровотечения;
- обострение или манифестация псориаза.

Со стороны мочевыделительной системы:
- редко — нарушение функции почек (вплоть до развития острой почечной недостаточности, главным образом у онкологических больных с такими факторами риска, как заболевания почек или сопутствующее лечение нефротоксичными препаратами);
- протеинурия;
- увеличение содержания клеточных элементов в осадке мочи;
- повышение азота мочевины в плазме;
- гиперкреатининемия;
- гиперурикемия.

Со стороны водно-электролитного обмена:
- электролитные нарушения (особенно при анорексии или обезвоживании).

Со стороны органов кроветворения:
- часто — транзиторная лейкопения (редко требующая уменьшения дозы);
- у больных в состоянии миелосупрессии — тромбоцитопения, снижение Hb;
- иногда — тромбоцитопения у больных без миелосупрессии;
- редко — снижение Hb и гематокрита;
- возвращение гематологических показателей к исходному уровню обычно наблюдалось через 7—10 дней после прекращения лечения.

Другие эффекты:
- редко — гипергликемия;
- местные реакции;
- аутоиммунные реакции (васкулит, артрит, гемолитическая анемия, нарушение функции щитовидной железы, волчаночноподобный синдром);
- очень редко — бессимптомная гипокальциемия.

Мазь для местного применения:

Аллергические реакции:
- кожная сыпь;
- зуд;
- сухость кожи.

Местные реакции (при случайном попадании в глаза и применении раствора):
- гиперемия конъюнктивы;
- отек конъюнктивы;
- конъюнктивальная инфекция;
- единичные фолликулы.

Раствор для местного применения:
- озноб;
- повышение температуры тела;
- повышенная утомляемость;
- кожные высыпания и зуд;
- лейко- и тромбоцитопения (не являются причиной для прерывания лечения).

Передозировка

Раствор для внутримышечного и подкожного введения:

Симптомы: сообщений о передозировке нет, однако повторное введение больших доз может сопровождаться глубокой летаргией, вялостью, прострацией и комой (0,4%).

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС, которые метаболизируются путем активности «печеночных» микросомальных ферментов системы цитохрома P450	Снижают активность

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 673

Группы и ЛС	Результат
ЛС, назначавшиеся ранее или одновременно с ними	Усиливает нейротоксическое, гематотоксическое или кардиотоксическое действие
Препараты, угнетающие ЦНС	Следует избегать совместного назначения
Теофиллин	Снижает клиренс

Синонимы
Интераль (Россия), Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный (Россия), Интерферон человеческий рекомбинантный для инъекций сухой (Реколин) (Россия), Интерферона альфа-2 рекомбинантного мазь на гидрогелевой основе (Россия), Инфагель (Россия), Реаферон для инъекций сухой (Россия), Реаферон-ЕС (Россия), Реаферон-ЕС-Липинт (Россия), Роферон-А (Германия, Швейцария)

Интерферон альфа-2б (Interferon alpha - 2b)

Иммуномодуляторы. Противовирусные ЛС

Форма выпуска
Лиоф. для приготовления р-ра для в/в и п/к введения 1, 3, 5, 6, 9, 10, 18 млн МЕ/мл
Лиоф. для приготовления р-ра для п/к введения 3, 5 млн МЕ
Мазь д/нар. прим. 40 тыс. МЕ/г
Р-р для п/к введения 10, 18, 25, 30, 60 млн МЕ
Субст.-жидк. 17 млн МЕ/мл
Супп. ректал. 150, 500 тыс., 1, 3 млн МЕ

Механизм действия
Интерферон альфа 2б взаимодействуя с родственными рецепторами на поверхности клетки, инициирует сложную цепь изменений внутри клетки. Предполагается, что эти процессы связаны с предотвращением репликации вирусов в клетке, торможением пролиферации клеток и иммуномодулирующим действием интерферона. Интерферон альфа 2б обладает способностью стимулировать фагоцитарную активность макрофагов, а также цитотоксичную активность Т-киллеров.

Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие.

Основные эффекты
- Обладает выраженными: противовирусными, антипролиферативными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами.
- В сочетании с антиоксидантами (аскорбиновая кислота, витамин Е) противовирусная активность возрастает в 10—14 раз, а также усиливается иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты.
- Лекарственная форма (суппозитории) характеризуется большей, по сравнению с инъекционным препаратом, длительностью циркуляции интерферона в сыворотке крови и отсутствием побочных явлений (повышение температуры, лихорадка, гриппоподобный синдром), возникающие при парентеральном введении.
- При этом не образуются антитела к рекомбинантному интерферону альфа-2 и нормализуется функционирование эндогенной системы интерферона.
- Лекарственная форма (мазь) обладает выраженной противовирусной активностью (вирус *Herpes simplex*) и иммуномодулирующим эффектом (стимуляция фагоцитарной функции нейтрофилов в очагах поражения).

После ректального введения через 12 ч наблюдается снижение уровня в сыворотке крови, что обусловливает необходимость его повторного введения.

При в/м введении системной абсорбции подвергается более 70% дозы активного вещества. $ТС_{max}$ — 3—12 ч, при в/м и п/к введении. $Т_{1/2}$ — 2—3 ч. Выводится почками.

Показания
Суппозитории:
- тяжелые формы инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных (в составе комплексной терапии).

Мазь:
- герпетические поражения кожи и слизистых оболочек.

Раствор для инъекций:
- острый вирусный гепатит В (в начале желтушного периода до 5-го дня желтухи);
- хронический активный вирусный гепатит В;
- хронический вирусный гепатит С;
- клещевой энцефалит (менингеальные формы);
- онкологические заболевания: волосатоклеточный лейкоз;
- хронический миелолейкоз;
- почечноклеточная карцинома;
- саркома Капоши на фоне СПИДа;
- кожная Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз и синдром Сезари);
- злокачественная меланома.

Способ применения и дозы
Ректально: по 2 супп. в день с интервалом 12 ч, в течение 5 дней. Длительность лечения определяется клинической эффективностью и лабораторными исследованиями.

Наружно: лечение начинают при появлении первых признаков герпетических поражений кожи и слизистых оболочек и в первые 2—3 дня рецидивов герпеса различной локализации с появлением эритемы, отечности, пу-

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 674

зырьков, жжения и продолжают 5—7 дней. Мазь наносят тонким слоем на очаги поражения и осторожно втирают 2—3 р/сут в/м и п/к (растворив непосредственно перед применением содержимое ампулы или флакона в 1 мл воды для инъекций).

Инъекции: острый вирусный гепатит В (легкой, среднетяжелой и тяжелой формы) — по 1 млн МЕ 2 р/сут в течение 5—6 дней, затем дозу снижают до 1 млн МЕ/сут и вводят еще в течение 5 дней. При необходимости (после контрольных биохимических исследований крови для оценки функционального состояния печени) лечение можно продолжать еще 2 нед в дозе 1 млн МЕ 2 р/нед.

Хронический активный вирусный гепатит В — по 3—6 млн МЕ 3 р/нед в течение 24 нед. При отсутствии клинического, биохимического улучшения и/или исчезновения поверхностного антигена вируса гепатита В.

Хронический вирусный гепатит С — по 3 млн МЕ 3 р/нед в течение 24 нед. Если после введения препарата в течение 4 нед не наблюдается 50% снижения активности АЛТ в плазме, дозу увеличивают до 6 млн МЕ 3 р/нед. Лечение прекращают, если после 12 нед применения препарата не наблюдается клинического, биохимического улучшения.

Клещевой энцефалит — по 1—3 млн МЕ 2 р/сут в течение 10 дней. Поддерживающая доза — по 1—3 млн МЕ через 2 дня, всего 5 раз.

Волосатоклеточный лейкоз — по 3 млн МЕ ежедневно. После достижения гематологической ремиссии переходят на поддерживающую терапию — по 3 млн МЕ 3 р/нед.

Хронический миелолейкоз — по 9 млн МЕ ежедневно. После достижения гематологической ремиссии назначают поддерживающее лечение — по 9 млн МЕ 3 р/нед.

Почечноклеточная карцинома — по 18 млн МЕ 3 /нед. Объективный эффект (полная или частичная регрессия метастазов) проявляется после 8—12 нед лечения или позднее. При достижении терапевтического эффекта или стабилизации состояния назначают поддерживающую терапию — 18 млн МЕ 3 р/нед.

Саркома Капоши на фоне СПИДа — по 36 млн МЕ ежедневно. Курс лечения — длительный, кроме случаев быстрого прогрессирования болезни или выраженной непереносимости. После проявления эффекта назначают поддерживающую терапию — по 18 млн МЕ 3 р/нед.

Кожная Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз и синдром Сезари) — по 18 млн МЕ ежедневно.

Злокачественная меланома — по 18 млн МЕ ежедневно. После достижения объективного эффекта (полной или частичной регрессии метастазов) назначают поддерживающую терапию — по 18 млн МЕ 3 р/нед.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к продуктам, содержащим какао).

Предостережения, контроль терапии

- Возможно применение в составе комбинированной терапии с антибактериальными препаратами, ГКС, иммунодепрессивными препаратами, индукторами интерферона.
- При остром вирусном гепатите В назначение препарата в более поздние сроки менее эффективно; неэффективен при развивающейся печеночной коме и холестатическом течении заболевания.
- Общий принцип применения интерферона при онкологических заболеваниях заключается в назначении максимальной дозы, которую может переносить больной в течение достаточно продолжительного периода времени (месяцы и годы). Поскольку интерферон альфа оказывает цитостатическое действие, поддерживающее лечение следует продолжать и после достижения объективного эффекта — гематологической ремиссии, регрессии очагов солидной опухоли.
- Адъювантная терапия по 18 млн МЕ 3 р/нед, назначенная после хирургического удаления первичной опухоли меланомы I—II ст. или метастазов в регионарные лимфатические узлы, способствует увеличению продолжительности ремиссии и выживаемости больных.
- Если побочное действие препарата не ослабевает или усиливается, дозу снижают на 50% либо прекращают лечение.
- В зависимости от индивидуальной чувствительности и назначенной дозы лечения у пациентов может наблюдаться замедленная реакция из-за проявлений побочного действия препарата в виде сонливости, слабости, повышенной утомляемости.
- В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.
- Беременным женщинам и кормящим матерям только при оценке пользы для матери и риска для плода (особенно в первые 3 мес) или ребенка.
- Не содержит консервантов, поэтому во избежание бактериального загрязнения рекомендуется применять только свежеприготовленный раствор.

С осторожностью назначать:

- беременным женщинам и кормящим матерям только при оценке пользы для матери и риска для плода (особенно в первые 3 мес) или ребенка.
- при декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Побочные эффекты

(для инъекционных форм)

- Гриппоподобный синдром (озноб, лихорадка, чувство усталости, вялость, головная боль, миалгия, артралгия, снижение аппетита — частично устраняются парацетамолом).

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 675

- Незначительная лейкопения.
- Тромбоцитопения.
- Изменение показателей функции печени.
- Аритмия (у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Эти побочные реакции исчезают при отмене препарата или при снижении дозы.

Синонимы

Виферон (Россия), Виферон (Интерферон человеческий рекомбинантный А-2 в свечах) (Россия), Виферон-мазь (Россия), Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (Россия), Интрон А (Ирландия), Реальдирон (Литва), Эберон альфа Р (Куба)

Итраконазол (Itraconazole)

Азолы

Форма выпуска

Капс. 0,1 г
Р-р орал. 10 мг/мл

Механизм действия

Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов.

Активен в отношении:

- дерматофитов *(Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton)*, дрожжевых грибов *Candida* (включая *C. albicans, C. glabrata, C. krusei*);
- плесневых грибов (*C. neoformans, Aspergillus, Histoplasma* spp., *P. brasiliensis, S. schenckii, Fonsecaea* spp., *Cladosporium, B. dermatidis*).

Фармакокинетика

При приеме внутрь достаточно полно **всасывается** из ЖКТ. Обладает высокой **биодоступностью**, которая снижается при почечно-печеночной недостаточности, СПИДе, нейтропении, после трансплантации органов.

Максимальные **концентрации** в крови определяются через 3—4 ч. Стационарные концентрации в плазме при длительном применении создаются через 1—2 нед и составляют при приеме 100 мг 1 р/сут 0,4 мг/л; при приеме 200 мг 1 р/сут — 1,1 мг/л, 200 мг 2 р/сут — 2 мг/л. **Связывается** с белками плазмы — 99,8%. **Проникает** в ткани и органы, содержится в секрете сальных и потовых желез. Концентрация итраконазола в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2—3 раза превышает его концентрацию в плазме; в тканях, содержащих кератин, — в 4 раза.

Терапевтическая **концентрация** итраконазола в коже сохраняется в течение 2—4 нед после прекращения 4-недельного курса лечения.

Терапевтическая концентрация в кератине ногтей достигается через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после окончания 3-месячного курса лечения. Низкие концентрации определяются в сальных и потовых железах кожи.

Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. активного (гидроксиитраконазола).

Выведение: почками в течение 1 нед (35% в виде метаболитов, 0,03% — в неизмененном виде) и через кишечник (3—18% в неизмененном виде). $T_{1/2}$ — 24—36 ч.

Показания

- Микозы кожи, слизистой полости рта и глаз, тропический микоз.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикоз, вызванный дерматофитами и/или дрожжами.
- Системный аспергиллез.
- Кандидоз.
- Криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит).
- Гистоплазмоз.
- Споротрихоз.
- Паракокцидиоидоз.
- Бластомикоз.
- Отрубевидный лишай.

Способ применения и дозы

Внутрь, сразу после приема пищи, капсулы проглатывают целиком. **Суточная доза** 100—200 мг, кратность приема 1—2 р/сут (в зависимости от локализации и возбудителя грибковой инфекции). **При поражении ногтей на ногах** (независимо от наличия поражения ногтей на руках) проводят 3 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. **При поражении ногтей только на руках** проводят 2 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. Эффективность лечения оценивается через 2—4 нед после прекращения терапии (при микозах), через 6—9 мес — при онихомикозах (по мере смены ногтей).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:

- учитывать, что у пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропенией) может потребоваться увеличение дозы;
- пациентам с циррозом печени и/или почечной недостаточностью итраконазол назначать под контролем его концентрации в плазме и только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск поражения печени;

¨_.qxd 04.02.05 16:26 Page 676

- при приеме более 1 мес контролировать функции печени;
- женщинам репродуктивного возраста использовать адекватные методы контрацепции;
- при развитии нарушения функции печени или периферической нейропатии отменить итраконазол.

С осторожностью назначать:
- при циррозе печени;
- при хронической почечной недостаточности;
- при повышенной чувствительности к другим производным азола.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- диспепсия;
- тошнота;
- абдоминальные боли;
- анорексия;
- рвота;
- запоры;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- гепатит;
- холестатическая желтуха.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;
- головокружение;
- периферические нейропатии;
- утомляемость.

Аллергические реакции:
- кожная сыпь;
- кожный зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Со стороны кожи и ее производных:
- алопеция.

Со стороны эндокринной системы:
- дисменорея.

Со стороны обмена веществ:
- гипокалиемия.

Со стороны мочевыделительной системы:
- гиперкреатининемия;
- отечный синдром.

Другие эффекты:
- окрашивание мочи в темный цвет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)
Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450 3A (ритонавир, индинавир, кларитромицин)	Увеличение биодоступности итраконазола
Индукторы микросомального окисления в печени (рифампицин, фенитоин)	Снижение концентрации итраконазола в плазме крови
H_2-блокаторы	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)
ЛС, метаболизирующиеся с участием ферментов типа цитохрома 3a (терфенадин, астемизол, цизаприд; мидазолам, триазолам (для перорального приема), непрямые антикоагулянты, циклоспорин А, дигоксин, метилпреднизолон, варфарин, БМКК типа дигидропиридина, хинидин, такролимус и винкристин)	Увеличение интенсивности и/или длительности эффекта итраконазола
Холинолитики	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)

Синонимы

Ирунин (Россия), Итразол (Россия), Итрамикол (Россия), Каназол (Югославия), Орунгал (Бельгия), Румикоз (Россия)

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 677

К

Кандид (Candid)

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. (Индия)

Клотримазол (Clotrimazole)
Противогрибковые средства, производное имидазола

Форма выпуска

Пор. д/нар. прим. 30 г в пластиковом фл. с дозатором

Механизм действия

Кандид ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что вызывает лизис клетки. Препарат накапливается в роговом слое эпидермиса, проникает в кератин ногтей.

Показания

- грибковые инфекции кожи;
- межпальцевые грибковые эрозии;
- микозы, осложненные вторичной инфекцией;
- разноцветный лишай;
- эритразма.

Способ применения и дозы

Порошок **наносится** на пораженный участок кожи 3—4 р/день около 4 нед. Для полного выздоровления лечение следует продолжать после исчезновения острых симптомов воспаления или субъективных жалоб.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к препарату.

Предостережения, контроль терапии

Отрицательного влияния на здоровье женщины или плода не установлено. Не рекомендуется применение препарата в I триместре беременности. Вопрос о терапии во II и III триместрах должен решаться индивидуально.

Побочные эффекты

В редких случаях местно:

- жжение;
- покалывание;
- эритема;
- появление волдырей;
- отек;
- раздражение;
- шелушение;
- возможны аллергические реакции (зуд, крапивница).

Взаимодействие

Препарат снижает активность полиеновых антибиотиков. Активность кандида может снижаться при одновременном применении с натамицином и нистатином.

Регистрационное удостоверение:
П-8-242 № 014637/01-2002 от 17.03.2004

Кандид-В6 (Candid-V6)

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. (Индия)

Клотримазол (Clotrimazole)
Противогрибковые средства для местного применения в гинекологии, производное имидазола

Форма выпуска

Табл. ваг. 100 мг в комплекте с аппликатором

Механизм действия

Препарат ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что вызывает лизис клетки. При применении клотримазола интравагинально резорбция составляет 3—10% от введенной дозы.

Показания

- Генитальные инфекции, вызванные дрожжевыми грибами рода *Candida* и/или *Trichomonas vaginalis* (кандидозный вульвовагинит, трихомониаз).
- Генитальные суперинфекции, вызванные бактериями, чувствительными к клотримазолу (смешанные инфекции влагалища, бактериальный вагинит).

Способ применения и дозы

Препарат назначают по 1 табл. (100 мг) 1 р/сут (вечером) в течение 6 дней. При необходимости курс лечения может быть повторен.

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 678

Противопоказания
- Гиперчувствительность к клотримазолу.

Предостережения, контроль терапии
Не было обнаружено отрицательного влияния препарата на здоровье женщины или плода при применении во время беременности и лактации. Однако вопрос о назначении препарата должен решаться индивидуально.

Особые указания: для предотвращения урогенитальной реинфекции необходимо одновременное лечение обоих половых партнеров. Вагинальные таблетки не рекомендуется использовать во время менструации.

Побочные эффекты
Редко — небольшое временное жжение сразу после введения таблетки.

Взаимодействие
При вагинальном применении Кандид-В6 снижает активность полиеновых антибиотиков.

Эффективность Кандида-В6 может снижаться при одновременном применении с нистатином.

Регистрационное удостоверение:
П № 012759/01-2001 от 11.03.2001

Кетоконазол (Ketoconazole)

Азолы. Другие противогрибковые ЛС

Форма выпуска
Табл. 0,2 г
Крем 20 мг/г
Мазь 2%
Шампунь 20 мг/г

Механизм действия
Ингибирует синтез эргостерина и липидов мембраны (ТГ и фосфолипидов), необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибы теряют способность к образованию нитей и колоний), нарушает проницаемость клеточной стенки. **Активен** в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, диморфных грибов и эумицетов, возбудителей системных микозов.

Фармакокинетика
При приеме внутрь хорошо **всасывается** (особенно в кислой среде желудка); при наружном применении практически не всасывается. Максимальная **концентрация** в крови достигается через 2 ч. **Связывается** с белками и эритроцитами. Проникает в спинномозговую жидкость. **Метаболизирует** в печени. $T_{1/2}$ составляет 2—4 ч. **Выводится** в неизмененном виде и в виде неактивных метаболитов: за 4 сут 70% принятой дозы (57% — с калом, 13% — с мочой).

Показания
- Микозы кожи, волос и ногтей, вызванные дерматофитами и/или дрожжами (дерматофитоз, онихомикоз, кандидозная паронихия, разноцветный лишай, фолликулит, трихофитии).
- Микозы ЖКТ.
- Микозы глаз.
- Кожный лейшманиоз.
- Себорейный дерматит.
- Системные микозы (кандидоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз).
- Грибковый сепсис.
- Вагинальный кандидоз.
- Микозы у пациентов с иммунодефицитом (профилактика).

Способ применения и дозы
Внутрь, во время еды.

Наружно, крем наносят на пораженный участок кожи, захватывая также на 2 см здоровые участки, шампунь — на пораженные участки кожи и волос, затем через 3—5 мин смывают водой. Средняя продолжительность лечения кандидомикозов и плесневых микозов — 2—3 нед, дерматофитии — 2—6 нед, отрубевидного лишая — 2—3 нед, паховой эпидермофитии и себорейного дерматита — 2—4 нед.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Острые заболевания печени.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии
Во время лечения следует:
- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз (при попадании шампуня в глаза необходимо промыть их водой);
- для предотвращения синдрома «отмены» при совместном длительном местном лечении ГКС использовать утром, кетоконазол — вечером, с последующей постепенной отменой ГКС в течение 2—3 нед.

С осторожностью назначать:
- при снижении функции коры надпочечников и гипофиза;
- при тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности.

Побочные эффекты
Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- токсический гепатит;
- транзиторное повышение уровня трансаминаз в крови.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 679

- головокружение;
- сонливость;
- фотофобия.

Аллергические реакции:
- крапивница;
- кожный зуд;
- артралгия;
- парестезии;
- гипертермия и др.

Со стороны эндокринной системы:
- гинекомастия.

Со стороны половой системы:
- снижение либидо;
- олигоспермия.

Со стороны кожи и ее производных:
- выпадение волос.

Местные реакции:
- раздражение кожи;
- чувство жжения;
- контактный дерматит;
- при применении шампуня — местное раздражение кожи, зуд, чувство жжения;
- повышенная жирность или сухость волос;
- выпадение волос.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Снижение всасывания кетоконазола
H_2-блокаторы	Снижение всасывания кетоконазола
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению	Ингибирование микросомального окисления одновременно назначаемых ЛС и повышение их концентрации
Пероральные контрацептивы	Одновременное назначение пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов вызывает кровотечения
Холинолитики	Снижение всасывания кетоконазола
Алкоголь	Несовместимы
Амфотерицин В	Ослабление действия амфотерицина В
Астемизол	Несовместимы
Дифенин	Усиление токсичности
Изониазид	Снижение концентрации кетоконазола в крови
Кортикотропин	Снижение стимулирующего действия кортикотропина на надпочечники
Рифампицин	Снижение концентрации кетоконазола в крови
Терфенадин	Несовместимы

Синонимы
Микозорал (Россия), Низорал (Бельгия), Ороназол (Словения)

Кирин (Kirine)
Medochemie (Кипр)

Спектиномицин (Spectinomycin)
Аминоциклотолы

Форма выпуска
Пор. д/ин. 2 г в комплекте с растворителем № 1

Основные эффекты
Кирин активен в отношении 95% штаммов гонококка, на которые он оказывает бактерицидный эффект (МПК 7,5—20 мкг/мл). На другие микроорганизмы действует бактериостатически. Механизм действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке. Кирин действует на продуцирующие β-лактамазы штаммы гонококка, в т.ч. резистентные к пенициллинам, макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам.

Фармакокинетика
Кирин хорошо **всасывается** при в/м введении. При дозе 2 г максимальная **концентрация** 100 мкг/мл достигается через 1 ч. При дозе 4 г максимальная концентрация 160 мкг/мл достигается через 2 ч. Постоянная концентрация в плазме крови 15 мкг/мл сохраняется в течение 8 ч. Препарат **не связывается** с белками. $T_{1/2}$ — 1,7—2 ч. Биотрансформации не подвергается. **Экскретируется** с мочой.

Показания
- Урогенитальная гонорея.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к спектиномицину.

Способ применения и дозы
К содержимому флакона (2 г) добавить 3,2 мл воды для инъекций и перемешать для получения 5 мл суспензии.

Взрослым: при острой гонорее — 2 г (в тяжелых случаях — 4 г) в/м однократно, при хронической гонорее — 2 г двукратно с интервалом 24 ч.

Детям старше 2 лет: 40 мг/кг (не более 2 г) однократно.

Регистрационное удостоверение:
П № 012833/01-2001 от 23.03.2001

Клабакс (Klabax)
Ranbaxy Laboratories (Индия)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды

Форма выпуска
Табл. 250, 500 мг

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 680

Основные эффекты
Кларитромицин — полусинтетический антибиотик из группы макролидов. Противомикробное действие препарата обусловлено подавлением синтеза белка в микробной клетке путем взаимодействия с 50S-рибосомальной субъединицей бактерий.

Кларитромицин обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами. Кларитромицин превосходит другие макролиды по активности против стрептококков, стафилококков, хламидий, хеликобактера и микобактерий.

Показания
- Инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллиты, синуситы и фарингиты.
- Инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в т.ч. атипичная), острый бронхит и обострение хронического бронхита.
- Кожные инфекции: фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция.
- Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum.*
- Инфекции, вызванные *Mycobacterium avium.*
- Состояния, ассоциированые с *Helicobacter pylori*, в т.ч. язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит.

Способ применения и дозы
Взрослые: по 250—500 мг 2 р/сут в течение 7—14 дней.

Дети от 6 мес до 12 лет: суточная доза — 7,5 мг/кг массы тела.

Максимальная суточная доза для детей: 500 мг.

Препарат входит в состав схем эрадикации *Helicobacter pylori.*

Регистрационные удостоверения:
П № 012083/01-2000 от 06.07.2000 (табл. 250 мг)
П № 012083/02-2003 от 21.04.2003 (табл. 500 мг)

Кларотадин (Clarotadin)
ОАО «Акрихин» (Россия)

Лоратадин (Loratadine)
Противоаллергические ЛС

Форма выпуска
Табл. 7, 10, 30 мг
Сироп 5 мг

Механизм действия
Избирательный блокатор H_1-рецепторов, не обладает центральным, седативным и антихолинергическим действием; не вызывает сонливости, не влияет на психомоторные функции. Действует 24 ч.

Показания
- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит.
- Конъюнктивит.
- Поллиноз.
- Крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая крапивница).
- Отек Квинке.
- Псевдоаллергические реакции, вызванные высвобождением гистамина.
- Зудящие дерматозы.
- Аллергические реакции на укусы насекомых.
- Зуд различной этиологии.

Способ применения и дозы
Взрослым и детям старше 12 лет: внутрь по 10 мг 1 р/день. Аналогично детям 2—12 лет при весе свыше 30 кг, при весе менее 30 кг по 5 мг 1 р/день.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии
При нарушении функции печени — начальная доза 5 мг в день (возможно нарушение клиренса). Следует воздержаться от приема кларотадина при беременности и лактации.Необходимо с осторожностью назначать одновременно с ингибиторами цитохрома Р450.

Передозировка
Симптомы: сонливость, тахикардия, головная боль.

Для **лечения** необходимы меры по удалению препарата из ЖКТ и снижению абсорбции.

Взаимодействие
Взаимодействия с алкоголем не выявлено. Эритромицин, циметидин, кетоконазол увеличивают концентрацию лоратадина в плазме крови.

Регистрационные удостоверения:
№ 99/358/9 от 05.10.1999 (табл.)
№ 2000/114/7 от 03.04.2000 (сироп)

Клафоран (Claforan)
Лаборатория «Руссель Диамант» (Франция)

Цефотаксим (Cefotaxime)
Полусинтетические антибиотики группы цефалоспоринов III поколения

Форма выпуска
Пор. стер. 1 г

Механизм действия
Действует бактерицидно. Устойчив против действия большинства β-лактамаз.

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 681

Показания
- Инфекции дыхательных путей.
- Инфекции мочеполовых путей.
- Септицемия, бактериемия.
- Эндокардиты.
- Интраабдоминальные инфекции (включая перитонит).
- Менингит (за исключением листериозного) и другие инфекции ЦНС.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Профилактика инфекций после хирургических операций на ЖКТ, урологических и акушерско-гинекологических операций.

Способ применения и дозы
В/м, в/в (в виде медленной инъекции или инфузии).

Взрослые: **при неосложненной гонорее** в/м 0,5—1 г 1 р/сут; **при неосложненных инфекциях средней степени тяжести** в/м или в/в 1—2 г 2—3 р/сут; **при тяжелых инфекциях** в/в 2 г 3—4 р/сут.

Взрослые с нарушенной функцией почек: при уровне креатинина менее 10 мл/мин используется половина разовой дозы, интервал введения остается.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе: 1—2 г 1 р/сут, в зависимости от тяжести инфекции.

Преждевременно родившиеся дети до 1 нед жизни: в/в 2 р/сут, суточная доза 50—100 мг/кг; 1—4 нед жизни: в/в 3 р/сут, суточная доза 75—150 мг/кг.

Дети с массой тела до 50 кг: в/в или в/м 3—4 р/сут, суточная доза 50—100 мг/кг. Продолжительность курса лечения устанавливается индивидуально.

Профилактика развития инфекций перед хирургической операцией: в/м или в/в 1 г с началом анестезии, повторно через 6—12 ч после операции.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии
- Строго противопоказано в/м введение с лидокаином 1% детям до 2,5 лет.

Регистрационное удостоверение:
П-8-242-№ 008945 от 21.05.1999

Клемастин (Clemastine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска
Р-р д/ин. 1 мг/мл
Табл. 1 мг
Субст.- пор.
Сироп 0,67 мг/5 мл

Механизм действия
H_1-гистаминоблокатор — производное этаноламина.

Основные эффекты
- Обладает противоаллергическим действием.
- Снижает проницаемость сосудов.
- Оказывает седативный эффект.
- Оказывает М-холиноблокирующий эффект.
- Не обладает снотворной активностью.
- Предупреждает развитие вазодилатации и сокращения гладких мышц, индуцируемых гистамином.
- Уменьшает проницаемость капилляров.
- Тормозит экссудацию и формирование отека.
- Уменьшает зуд.
- Проявляет местно анестезирующую активность.
- Экспериментальные исследования не выявили канцерогенного, мутагенного и тератогенного действия.
- При дозе, в 312 раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу для взрослых, неблагоприятно влияет на фертильность крыс.
- Антигистаминное действие после приема внутрь достигает максимума через 5—7 ч и сохраняется в течение 10—12 ч.

Фармакокинетика
Абсорбция — быстрая. TC_{max} в плазме — 2—4 ч.

Связь с белками плазмы — 90—95%. Проходит через ГЭБ. В период лактации в небольшом количестве проникает в грудное молоко. **Метаболизм** — в печени.

Выведение из плазмы — двухфазное, $T_{1/2}$ первой фазы — 2,7—4,5 ч, второй — 21—53 ч. Метаболиты (45—65%) выделяются почками, неизмененный препарат обнаруживается в моче в следовых количествах.

Показания
- Сенная лихорадка.
- Аллергический ринит.
- Крапивница.
- Зудящие дерматозы.
- Экзема (острая и хроническая).
- Контактный дерматит.
- Лекарственная аллергия.
- Укусы насекомых — для таблеток и сиропа.
- Ангионевротический отек.
- Анафилактический шок.
- Анафилактоидные реакции.
- Аллергические и псевдоаллергические реакции (профилактика).
- Сывороточная болезнь.
- Геморрагический васкулит.
- Острый иридоциклит — для инъекций.

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 682

Способ применения и дозы

Внутрь, до еды, по 1 мг 2 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 3—6 мг/сут. **Детям в возрасте от 6 до 12 лет** назначают по 0,5 мг утром и вечером (2 р/день), в возрасте **от 1 года до 6 лет** — сироп 0,67 мг (1 ч.л.).

В/м и **в/в** назначают по 2 мг 2 р/день (утром и вечером), детям — в/м по 25 мкг/кг/сут, разделяя на 2 инъекции. **Для профилактики аллергических реакций** вводят в/в 2 мг медленно (в течение 2—3 мин и более). Непосредственно перед инъекцией содержимое ампулы разводят 0,9% р-ром NaCl или 5% р-ром декстрозы в соотношении 1:5.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 1 года).
- Прием ингибиторов МАО.
- Заболевания нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. бронхиальная астма).

Предостережения, контроль терапии

- Снижает скорость психомоторной реакции: в период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- На период лечения следует отказаться от употребления этанола.
- Необходимо тщательное наблюдение за детьми и пациентами пожилого возраста (повышена чувствительность к антигистаминным ЛС).
- Необходимо исключить возможность в/в введения. Раствор для инъекций содержит этанол.
- Для предотвращения искажения результатов кожных скарификационных проб на аллергены препарат необходимо отменить за 72 ч до проведения аллергологического обследования.

С осторожностью назначать:

- при закрытоугольной глаукоме;
- при стенозе привратника желудка;
- при гиперплазии предстательной железы, сопровождающейся задержкой мочи;
- при обструкции шейки мочевого пузыря;
- при тиреотоксикозе;
- при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (в т.ч. АГ);
- в детском возрасте (до 6 лет — для таблеток, 1 год — для сиропа и р-ра д/ин.).

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- сонливость;
- головная боль;
- головокружение;
- тремор;
- седативный эффект;
- слабость;
- ощущение усталости;
- заторможенность;
- нарушения координации движений.

Редко — стимулирующее действие (обычно у детей):

- беспокойство;
- повышенная раздражительность;
- возбуждение;
- нервозность;
- бессонница;
- истерия;
- эйфория;
- тремор;
- судороги;
- парестезии;
- неврит.

Со стороны органов чувств:

- нарушение четкости зрительного восприятия;
- диплопия;
- острый лабиринтит;
- шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- снижение аппетита;
- тошнота, рвота;
- диарея или запоры;
- гастралгия.

Со стороны мочевыделительной системы:

- учащенное или затрудненное мочеиспускание.

Со стороны дыхательной системы:

- сгущение бронхиального секрета и затруднение отделения мокроты;
- ощущение давления в грудной клетке;
- нарушение дыхания, заложенность носа.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД (чаще у пожилых);
- сердцебиение;
- экстрасистолия.

Со стороны органов кроветворения:

- гемолитическая анемия;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз.

Аллергические реакции:

- кожные реакции;
- бронхоспазм;
- одышка (парентеральное введение);
- фотосенсибилизация;
- анафилактический шок.

Передозировка

Симптомы: стимуляция ЦНС (чаще у детей). Проявления антихолинергического действия: сухость во рту, фиксированное расширение зрачков, «приливы» крови к лицу, нарушение со стороны ЖКТ.

Лечение: если рвота не возникла спонтанно, промыть желудок. Промывание желудка 0,9%

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 683

р-ром NaCl (через 3 ч и более с момента приема препарата); солевые слабительные; симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы МАО	Несовместим с одновременным приемом
ЛС для общей анестезии	Усиливает действие
ЛС, угнетающие ЦНС	Усиливает действие
М-холиноблокаторы	Усиливает действие
Нейролептики	Усиливает действие
Седативные	Усиливает действие
Снотворные	Усиливает действие
Этанол	Несовместим с одновременным приемом

Синонимы
Бравегил (Россия), Клемастин (Болгария), Клемастина фумарат (Япония), Ривтагил (Швейцария), Тавегил (Швейцария, Индия)

Клеримед (Klerimed)

Медокеми Лтд. (Кипр)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды (антимикробные ЛС)

Форма выпуска
Табл., п.о., 250, 500 мг № 14

Основные эффекты
Активен в отношении внутриклеточных (*M. pneumoniae, U. urealyticum, C. pneumoniae, C. trachomatis, L. pneumophila, M. avium*), грамположительных (*Staphylococcus* spp., *S. Pyogenes, S. pneumoniae, S. agalactiae*) и грамотрицательных (*Listeria monocytogenes, Campylobacter, H. pylori, H. influenzae, H. parainfluenzae. M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*) микроорганизмов, некоторых анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium perfringens, Bacterioides melaninogenicus*).

Показания
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, отит, бронхит, внебольничная пневмония).
- Инфекции мягких тканей и кожи.
- Урогенитальные инфекции (уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции).
- Хеликобактерная инфекция у больных с язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки.
- Инфекции полости рта.

Способ применения и дозы
Применяется **внутрь** независимо от приема пищи.

Для взрослых средняя доза составляет 250 мг 2 р/день в течение 5—7 дней (при урогенитальном хламидиозе — 10—14 дней). Возможно назначение всей суточной дозы в 1 прием. При тяжелых инфекциях доза повышается до 500 мг 2 р/день и применяется до 14 дней.

При туберкулезе, вызванном атипичными микобактериями *(M. avium)*, назначается по 500—1000 мг 2 р/день (до 2 г), длительность лечения — до 6 мес.

Детям от 12 лет и старше назначается так же, как и взрослым больным.

При почечной или печеночной недостаточности коррекция режима дозирования обычно не требуется.

При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — 250 мг 1—2 р/сут.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к кларитромицину.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Кормление грудью.

Побочные эффекты
Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- диарея;
- боль в животе.

Аллергические реакции
(возникают редко):
- сыпь;
- крапивница.

Регистрационное удостоверение:
П № 014921/01-2003 от 17.04.2003
250 мг (табл., п.о.), 500 мг (блистеры)

Клиндацин (Clindacin)

ОАО «Акрихин» (Россия)

Клиндамицин (Clindamycin)
Антибиотики группы линкозамидов

Форма выпуска
Крем ваг. 2%, туба алюм. 20 г

Механизм действия
Антибиотик группы линкозамидов для вагинального применения. Механизм действия пре-

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 684

парата связан с нарушением внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосом.

Клиндамицин обладает широким спектром действия, оказывает бактериостатическое действие, в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов — бактерицидное.

Активен в отношении микроорганизмов, вызывающих бактериальные вагинозы: *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis, Peptostreptococcus* spp. К клиндамицину не чувствительны *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*.

Показания
- Бактериальный вагиноз.

Способ применения и дозы
Разовая доза — 5 г крема (соответствует 1 полному аппликатору или 100 мг клиндамицина фосфата), которые с помощью аппликатора вводятся **интравагинально** на ночь в течение 3—7 дней.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к клиндамицину или линкомицину.

Применение при беременности и в период лактации
Клинических исследований по применению клиндамицина у женщин в I триместре беременности не проводилось, поэтому применение препарата возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.

Применение во II и III триместрах беременности возможно, т.к. не обнаружено какого-либо неблагоприятного влияния на плод.

Неизвестно, выделяется ли клиндамицин с молоком матери при интравагинальном применении, поэтому следует сопоставить пользу от применения препарата в период грудного вскармливания и возможный риск для младенца.

Взаимодействие
Между клиндацином и эритромицином отмечено антагонистическое взаимодействие.

Регистрационное удостоверение:
№ 000956/01-2002 от 04.01.2002

Клобетазол (Clobetasol)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска
Мазь д/нар. прим. 0,5 мг/г

Механизм действия
ГКС для наружного применения. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает интенсивность процессов инфильтрации и грануляции.

Основные эффекты
Оказывает местный противовоспалительный, противозудный, противоаллергический, антиэкссудативный эффект.

Фармакокинетика
При нанесении на обширные участки кожи возможно **всасывание** (повреждение целостности или воспаление кожных покровов усиливает абсорбцию) и проявление системного эффекта. **Метаболизируется** в основном в печени, небольшая часть — в почках. **Выводится** почками.

Показания
- Экзема.
- Атопический дерматит (распространенный нейродермит).
- Простой хронический лишай (ограниченный нейродермит).
- Красный плоский лишай.
- Дискоидная красная волчанка.
- Псориаз (за исключением пустулезного и обширного бляшечного псориаза).
- Другие заболевания кожи, резистентные к терапии менее активными ГКС.

Способ применения и дозы
Наружно. Мазь или крем следует наклады-вать очень тонким слоем на пораженные участки кожи 1—2 р/день до наступления улучшения. Не рекомендуется продолжать терапию более 5 дней.

При очень стойких поражениях кожи, особенно в случае гиперкератоза, противовоспалительное действие усиливают путем наложения окклюзионной повязки с полиэтиленовой пленкой на ночь.

При смене окклюзионной повязки кожу необходимо очистить.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Кожные проявления сифилиса.
- Туберкулез кожи.
- Бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания (пиодермия, простой герпес, ветряная оспа, актиномикоз, бластомикоз, споротрихоз).
- Рак кожи.
- Узловатая почесуха (Гайда).
- Угри обыкновенные, угри розовые.
- Детский возраст (до 1 года).
- Пеленочная сыпь.

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 685

- Периоральный дерматит.
- Генитальный и перианальный зуд.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии
- Препарат рекомендуется для кратковременного применения.
- При необходимости возможно проведение кратких повторных курсов.
- При нанесении на веко — принять меры предосторожности, направленные на предупреждение попадания в глаза (из-за существующей опасности развития глаукомы).
- На лице возникают более выраженные атрофические изменения, чем на других участках тела.
- При лечении псориаза требуется тщательное наблюдение за пациентом для предотвращения рецидива, развития толерантности, распространенного пустулезного псориаза, местной или общей токсической реакции (нарушение барьерной функции кожи).
- Тепло и влажность, создаваемые окклюзионными повязками, способствуют возникновению инфекций, поэтому перед наложением свежей повязки кожу следует очищать.

Побочные эффекты
- Жжение.
- Кожный зуд.
- Стероидные угри.
- Стрии.
- Сухость кожи.

При длительном применении:
- атрофия кожи;
- местный гирсутизм;
- нарушения пигментации;
- ослабление барьерной функции кожи;
- развитие пустулезной формы псориаза.

При нанесении на большие поверхности возможно развитие системных побочных эффектов:
- гастрит;
- изъязвление слизистой оболочки ЖКТ;
- повышение внутриглазного давления;
- симптомы гиперкортицизма.

Синонимы
Дермовейт (Великобритания)

Клотримазол (Clotrimazole)

Азолы

Форма выпуска
Табл. ваг. 0,1; 0,2; 0,5 г
Крем ваг. 1, 2%
Крем 1%
Крем д/мест. и нар. прим. 1%
Мазь 1%
Р-р д/нар. прим. 1%
Р-р д/нар. прим. спирт. 1%
Пор. 1%

Механизм действия
Снижает синтез эргостерина, являющегося составной частью клеточной мембраны микробной стенки, приводя к изменению ее структуры и свойств, вызывая лизис микробной клетки. В малых концентрациях действует фунгистатически, а в больших — фунгицидно, причем не только на пролиферирующие клетки. В фунгицидных концентрациях взаимодействует с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что также способствует разрушению грибковых клеток.

Активен в отношении патогенных дерматофитов (*T. rubrum, T. mentagrophytes, E. floccosum, M. canis*), дрожжевых и плесневых грибов (рода *Candida, T. glabrata, рода Rhodotorula, M. furfur*), возбудителей разноцветного лишая, эритразмы, грамположительных (*Staphylococcus, Streptococcus, C. minutissimum*) и грамотрицательных бактерий (*Bacteroides, G. vaginalis*), *T. vaginalis*.

Фармакокинетика
Плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки и практически не оказывает системного действия. **Накапливается** в роговом слое эпидермиса, проникает в кератин ногтей. **Концентрация** в глубоких слоях эпидермиса выше, чем МПК для дерматофитов.

При интравагинальном введении всасывается не более 3—10%. В печени быстро **метаболизируется** до неактивных метаболитов. Высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48—72 ч.

Показания
- Грибковые поражения кожи и слизистых оболочек: дерматомикоз, дерматофития, трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидомикоз, стоматит, межпальцевая грибковая эрозия, грибковая паронихия.
- Микозы, осложненные вторичной пиодермией.
- Кандидозный вульвит.
- Вульвовагинит.
- Баланит.
- Трихомониаз.
- Отрубевидный лишай.
- Эритразма.
- Санация родовых путей перед родами.

Способ применения и дозы
Наружно. Крем, мазь, лосьон или раствор наносят тонким слоем на пораженные участки

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 686

кожи и слизистых оболочек и осторожно втирают.

Перед смазыванием стопы моют теплой водой с мылом, тщательно вытирают, особенно между пальцами.

Местно, вагинальный крем или гель, вагинальные таблетки вводят глубоко во влагалище. При уретрите проводят инстилляцию 1% р-ра в уретру.

Длительность лечения в среднем составляет при грибковых заболеваниях кожи и слизистых оболочек около 4 нед, по его завершении (при исчезновении клинических проявлений) целесообразно продолжить лечение еще 14 дней.

Продолжительность лечения эритразмы — 2—4 нед, разноцветного лишая — 1—3 нед.

При грибковых поражениях кожи ног после достижения терапевтического эффекта рекомендуется продолжить лечение в течение 2—3 нед.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Менструальный период (для вагинальных форм).
- Беременность (I триместр).

Предостережения, контроль терапии

Для предотвращения реинфекции необходимо проводить одновременное лечение обоих половых партнеров.

Во время лечения следует:

- учитывать, что во II—III триместрах беременности использование аппликатора нежелательно;
- избегать после нанесения крема накладывать окклюзионные повязки;
- при трихомониазе сочетать лечение с химиотерапевтическими средствами (метронидазол внутрь);
- у пациентов с печеночной недостаточностью периодически контролировать состояние функции печени;
- при появлении признаков гиперчувствительности или раздражения прекратить использование клотримазола;
- при отсутствии эффекта в течение 4 нед подтвердить диагноз;
- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз;
- при поражении ногтей необходимо коротко подстригать пораженные ногтевые пластинки; для лучшего проникновения ЛС в ткани поверхность ногтей должна быть шероховатой.

С осторожностью назначать:

- при кормлении грудью.

Побочные эффекты

Местные реакции при накожном применении:

- жжение;
- покалывание в местах аппликации;
- эритема;
- появление волдырей;
- отек;
- раздражение;
- шелушение.

Местные реакции при интравагинальном введении:

- зуд;
- жжение;
- гиперемия и отек слизистой;
- выделения из влагалища;
- головная боль;
- гастралгия;
- учащенное мочеиспускание;
- интеркуррентный цистит;
- ощущение жжения в половом члене у полового партнера;
- боль во время полового акта.

Аллергические реакции:

- зуд;
- крапивница.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Амфотерицин В	Взаимное снижение эффективности
Нистатин	Снижение эффективности клотримазола

Синонимы

Антифунгол (Германия), Имидил (Индия), Йенамазол 100 (Германия), Кандибене (Германия), Кандид (Индия), Кандид—В6 (Индия), Канестен (Германия), Канизон (Индия), Кломазол (Ливан), Менстан (Индия), Фактодин (Греция), Фунгинал (Индия)

Кондилин (Condylin)

Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Подофиллотоксин (Podophyllotoxin)

Дерматотропные средства. Противоопухолевые средства растительного происхождения

Форма выпуска

Р-р д/нар. прим. 0,5% с аппликаторами

Механизм действия

Обладает местным цитостатическим и мумифицирующим эффектами.

Фармакокинетика

При применении 0,1 мл (кондиломы площадью более 4 см^2) C_{max} достигается через 1—2 ч, $T_{1/2}$ — 1—4,5 ч. При применении 0,15 мл наблюдается более замедленное выведение препарата.

Случаев кумуляции не описано.

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 687

Показания
- Местное лечение остроконечных кондилом.

Способ применения и дозы
Кондилин **наносят** с осторожностью с помощью аппликатора только на кондиломы 2 р/сут в течение 3 дней, далее делается 4-дневный перерыв; возможен повторный 3-дневный курс лечения. Общая продолжительность терапии не более 5 нед.

Противопоказания
- Беременность.
- Лактация.
- Детский возраст (до 12 лет).
- Применение других препаратов, содержащих подофиллотоксин.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Предостережения, контроль терапии
Перед применением кондилина следует вымыть пораженные участки с мылом и хорошо просушить.

Раздражение и изъязвление при попадании препарата на здоровые участки кожи и слизистых можно предотвратить при помощи защитных мазей, кремов и т.д.

При развитии отека и баланопостита возможно применение противовоспалительных препаратов.

При попадании препарата в глаза необходимо их срочно промыть большим количеством воды.

Нанесение кондилина на поверхность более 10 см^2 может привести к реакциям, связанным с резорбтивным действием.

При случайном приеме внутрь необходимо промыть желудок, контролировать электролитный, газовый баланс, картину периферической крови, функциональное состояние печени.

Во время лечения следует исключить половые контакты либо использовать барьерные контрацептивы.

Побочные эффекты
Местные реакции: возможно покраснение, незначительная боль, изъязвления кондиломы. При наличии больших кондилом в препуциальной области возможны отек и баланопостит.

Передозировка
При местном применении больших доз препарата его следует смыть мылом и водой.

Взаимодействие
Следует избегать совместного применения с другими препаратами, содержащими подофиллотоксин.

Регистрационное удостоверение:
П № 013828/01-2002 от 14.03.2002

Куриозин (Curiosin)

Gedeon Richter (Венгрия)

Цинка гиалуронат (Zinc hyaluronate)

Антисептики и дезинфицирующие средства. Регенеранты и репаранты

Форма выпуска
Р-р д/нар. прим. во фл. по 10 мл
Гель д/нар. прим. в тубах по 15 г

Механизм действия
Куриозин (цинка гиалуронат) обладает противомикробным действием и улучшает регенерацию тканей.

Гиалуроновая кислота — биополимер (гликозаминогликан), входящий в состав межклеточного вещества большинства тканей человека, важнейший компонент кожи. Гликозаминогликан взаимодействует с белками, молекулами воды и других веществ, образуя дисперсионный внеклеточный матрикс, что способствует поддержанию нормального тонуса и эластичности кожи. Гиалуроновая кислота улучшает микроциркуляцию и ускоряет регенерацию тканей.

Цинк также ускоряет деление клеток кожи, оказывает противомикробное и противовоспалительное действие.

При нарушении целостности кожных покровов применение препарата приводит к усилению клеточной пролиферации и ускорению заживления тканей.

Показания
Для раствора:
- лечение ран кожи и мягких тканей;
- лечение плохо заживающих, инфицированных ран, язв голени, пролежней, свищей (в составе комплексной терапии).

Для геля:
- обыкновенные угри.

Способ применения и дозы
Раствор куриозин применяется для ускорения заживления ран кожи и мягких тканей. Препарат эффективен при лечении плохо заживающих ран, язв голени, пролежней, свищей (в составе комплексной терапии). После предварительной обработки раны физиологическим раствором препарат наносят равномерно на поверхность раны из расчета 1 капля на 1 см^2. Процедуру проводят 1—2 р/сут.

Гель куриозин используют для наружного лечения обыкновенных угрей. Препарат следует наносить на тщательно очищенную кожу тонким слоем 2 р/сут.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

°_.qxd 21.11.2006 14:07 Page 688

Предостережения, контроль терапии
После вскрытия флакона раствор куриозин можно использовать в течение 4 нед. Гель куриозин не обладает фотосенсибилизирующими свойствами, не окрашивает кожу и белье.

Данные о применении препарата во время беременности и кормления грудью отсутствуют.

Побочные эффекты
В начале лечения препарат может вызвать чувство жжения в месте аппликации. При сухой коже возможно появление ощущения стягивания кожи и гиперемии кожных покровов (при применении геля).

Регистрационные удостоверения:
П № 011511/01 от 15.04.2004
(гель д/нар. прим. 15,4 мг/15 г в тубах)

П № 011511/02 от 15.04.2004
(р-р д/нар. прим. 2,05 мг/мл
(фл.-капельницы полиэтиленовые) 10 мл)

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 882

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том VIII

Научное издание

Кубанова Анна Алексеевна
Кисина Вера Ивановна
Блатун Леонид Александрович
Вавилов Александр Михайлович и др.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Сдано в набор 17.11.04. Подписано в печать 31.01.05.
Бумага офсетная. Формат 70x100/16. Гарнитура «JournalC». Печать офсетная.
Усл.-печ. л. 72,15. Уч.-изд. л. 73,2. Тираж 10 000 экз. (первый завод — 5000 экз.). Заказ 397.

ЗАО «Издательство «Литтерра». 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, http://www.litterra.ru
Отпечатано в ОАО «Типография «Новости», 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 883

Серия «Терапевтические справочники»

- ✓ Необходимый объем информации.
- ✓ Все наиболее распространенные во врачебной практике заболевания.
- ✓ Последние достижения медицины с учетом опыта зарубежных и российских экспертов, а также рекомендации специалистов и врачей общей практики.
- ✓ Все рекомендации — объективный взгляд со стороны, который может помочь при принятии решения в выборе схемы лечения.
- ✓ Каждый раздел книги посвящен отдельному заболеванию и построен по удобной для работы врача структуре.
- ✓ Переиздание каждые 2—3 года, поэтому информация постоянно обновляется.
- ✓ Небольшой «карманный» формат.

Целевая аудитория

- ✓ **Начинающим врачам** справочник будет удобным помощником в диагностике заболеваний и выборе схем лечения.
- ✓ Для опытных **врачей-терапевтов** появляется еще один источник информации, основанный на доказательствах.
- ✓ **Врачам-специалистам** будет интересно узнать объективную точку зрения «со стороны», которую они могут сравнить со своей.

Вышли в 2004 г.

Боль и аналгезия

Справочник практикующего врача / M. Mashford
Редакторы перевода: академик РАМН А.А. Бунятян,
чл.-корр. РАМН Е.Л. Насонов, д.м.н. В.В. Никода

Неврология

Справочник практикующего врача / JWG. Tiller
Редактор перевода: проф. В.И. Скворцова

Заболевания органов дыхания

Справочник практикующего врача / C. Alderman
Редакторы перевода: академик РАМН А.Г. Чучалин,
проф. А.С. Белевский

Психотропные средства

Справочник практикующего врача / F. Bochner
Редактор перевода: проф. Ю.А. Александровский

Планируется к изданию

Дерматология

Справочник практикующего врача / ML. Mashford
Редактор перевода: проф. Н.Н. Потекаев

Справочники подготовлены на основе серии "Therapeutical Guidelines" (Австралия), издаваемой уже более 20 лет и получившей высокую оценку Всемирной Организации Здравоохранения.

Книги переведены на русский язык и адаптированы под редакцией ведущих российских специалистов.

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 884

СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Редакционный совет серии:

Ю.Б. Белоусов, **председатель**
А.А. Баранов
Г.М. Барер
Ю.Н. Беленков
Б.С. Брискин
А.А. Бунятян
А.Л. Верткин
Н.Н. Володин
А.И. Вялков
Б.Р. Гельфанд
Е.И. Гусев
И.И. Дедов
И.Н. Денисов
Е.А. Егоров
В.Т. Ивашкин
Н.И. Ильина
Ю.А. Крестинский
А.А. Кубанова
В.И. Кулаков
Т.В. Латышева
М.В. Леонова
М.Р. Личиницер
Н.А. Лопаткин
Л.В. Лусс
В.А. Мефодовский
С.Н. Мосолов
Н.А. Мухин
Е.Л. Насонов
В.А. Насонова
В.И. Покровский
В.С. Савельев
Г.А. Самсыгина
В.Н. Серов
Г.И. Сторожаков
Р.М. Хаитов
Е.И. Чазов
А.Г. Чучалин
Ю.Л. Шевченко
В.П. Яковлев
С.В. Яковлев

Вышли из печати:

Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания
Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
Том 7. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии
Том 8. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем

Выходят в 2005—2006 гг.:

Рациональная фармакотерапия стоматологических заболеваний
Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии
Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ
Рациональная фармакотерапия в урологии
Рациональная фармакотерапия в нефрологии
Рациональная фармакоанестезиология
Рациональная противоопухолевая фармакотерапия
Рациональная фармакотерапия критических состояний
Рациональная фармакотерапия в неврологии
Рациональная фармакотерапия психических расстройств
Рациональная фармакотерапия детских заболеваний
Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛИТТЕРРА» ВЫСЫЛАЕТ КНИГИ СЕРИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» **на территории РФ** по ПОЧТЕ

(просьба заполнять печатными буквами; * отмечены поля, обязательные для заполнения)

КУПОН-ЗАКАЗ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КНИГ НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ (ОПЛАТА КНИГ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ НА ПОЧТЕ):

*Ф.И.О. (полностью)_____

*Адрес, по которому высылать книги (_____) _____
индекс

Специализация _____ Стаж, лет _____ Должность _____

Место работы _____ Контактный телефон (_____) _____
код города

КУПОН-ЗАКАЗ С ОПЛАТОЙ ПО БЕЗНАЛИЧНОМУ РАСЧЕТУ (КНИГИ ВЫСЫЛАЮТСЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПОСЛЕ ОПЛАТЫ СЧЕТА):

*Полное название организации _____ *ИНН организации _____

*Адрес, по которому высылать книги (_____) _____
индекс

*Ф.И.О. контактного лица полностью _____

*Контактный телефон (_____) _____ *Факс _____
код города

Отметьте необходимое количество книг: ❑ том 1 ❑ том 2 ❑ том 3 ❑ том 4 ❑ том 5 ❑ том 6 ❑ том 7 ❑ том 8

Цена (включая расходы по почтовой пересылке на территории РФ): том 1 — 235 руб., том 3 — 350 руб., тома 2, 4, 5, 6, 7, 8 — по 400 руб.

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 885

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 886

Извещение о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственного средства (ЛС)

Наименование медицинского учреждения

Почтовый адрес, телефон, факс медицинского учреждения

Ф.И.О. отправителя

I. Информация о больном

Ф.И.О.	**Возраст (полных лет)**	**Пол**

Исход НПР (отметить)		
A. Выздоровление без последствий	B. Выздоровление с последствиями	C. Без перемен
D. Смерть в результате приема ЛС	E. Смерть, возможно, связана с ЛС	F. Причина смерти не известна

Описание НПР (включая данные лабораторных и др. исследований)

II. Информация о подозреваемом ЛС (ПЛС)

Торговое название	
Международное непатентованное название	
Название ингредиентов	
Фирма-производитель	

Разовая доза	**Суточная доза**	**Частота приема**	**Способ введения**

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?	Да	Нет	Не известно
Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС?	Да	Нет	Не известно

Показания к назначению ПЛС

Даты назначения

Начало терапии (указать)			**Конец терапии (указать)**		
день	месяц	год	день	месяц	год

Продолжительность терапии до начала НПР (указать)

день	месяц	год

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 887

III. Сопутствующие ЛС и анамнез

Сопутствующие ЛС и показания к их назначению (исключая ЛС для коррекции НПР)		
Названия ЛС	Дозы	Сроки назначения
Другие данные анамнеза и факторы риска (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки)		

IV. Меры коррекции НПР

Коррекция применения ЛС, вызвавшего НПР (отметить)		
A. Отмена ЛС	B. Снижение дозы ЛС	C. Без коррекции
Лекарственная терапия НПР (какие ЛС применялись)		
Отмена сопутствующих ЛС (какие ЛС отменены)		

V. Другие особенности клиники, лечения, исход

_____

Дата заполнения

_____

Подпись врача

Извещение следует направлять в Региональные центры изучения побочных действий лекарств и/или Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств:

почтовый адрес: 103051, Москва, Петровский бульвар, 8

телефоны: (095) 200-27-91; (095) 434-52-44

факсы: (095) 209-68-58; (095) 434-02-09

CONCEVAY_ctranica_882-887.qxd 14.02.05 14:00 Page 888

._.qxd 04.02.05 16:28 Page 689

Л

Ламизил® (Lamisil®)

Новартис Фарма АГ (Швейцария)

Тербинафин (Terbinafine)
Противогрибковые ЛС,
аллиламиновое производное

Форма выпуска

Табл. 250 мг

Показания

- Онихомикоз (грибковая инфекция ногтей), вызванный грибами дерматофитами.
- Микозы волосистой части головы.
- Грибковые инфекции кожи — лечение дерматомикозов туловища, голеней, стоп, а также дрожжевых инфекций кожи, вызываемых родом *Candida* (например, *Candida albicans*) — в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обусловливают целесообразность пероральной терапии[1].

Способ применения и дозы

Дозы и длительность лечения зависят от возбудителя инфекции и тяжести ее течения.

Взрослые: 250 мг 1 р/день.

Дети: 1 р/день, при массе тела: до 20 кг — 62,5 мг; от 20 до 40 кг — 125 мг; более 40 кг — 250 мг. Нет данных о применении препарата у детей младше двух лет (масса тела обычно менее 12 кг).

Рекомендуемая продолжительность лечения

Инфекции кожных покровов:

- дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков): 2—6 нед;
- дерматомикоз туловища, голеней: 2—4 нед;
- кандидоз кожи: 2—4 нед;
- полное исчезновение проявлений инфекции и жалоб, с ней связанных, может наступить только через несколько недель после микологического излечения.

Инфекции волос и волосистой части головы:

- микоз волосистой части головы: 4 нед.

Онихомикоз:

- продолжительность эффективного лечения составляет обычно 6—12 нед: при онихомикозе кистей — 6 нед, стоп — 12. Оптимальный клинический эффект наблюдается спустя несколько месяцев после микологического излечения и прекращения терапии, что определяется временем, необходимым для отрастания здорового ногтя.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

У лиц пожилого возраста следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Больные с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или уровенькреатинина сыворотки крови более 300 мкмоль/л) должны получать половину обычной дозы препарата.

При беременности не следует применять препарат, если только потенциальный лечебный эффект не превышает возможный риск терапии. Во время лечения грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные эффекты

Ламизил хорошо переносится. Побочные реакции обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Наиболее часто отмечаются: чувство переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея, сыпь, крапивница, артралгия, миалгия.

Передозировка

Симптомы: головная боль, тошнота, боль в эпигастральной области и головокружение.

Лечение: действия по удалению и уменьшению всасывания препарата в ЖКТ, проведение симптоматической поддерживающей терапии.

Взаимодействие

Плазменный клиренс тербинафина может ускоряться или замедляться препаратами, которые соответственно индуцируют (рифампицин) или ингибируют (циметидин) цитохром Р450. При их одновременном использовании с ламизилом может потребоваться изменение дозирования последнего.

Регистрационное удостоверение:
№ 012154/01-2000 от 27.07.2000

[1] В отличие от Ламизила для местного применения Ламизил для приема внутрь неэффективен при разноцветном лишае.

._.qxd 04.02.05 16:28 Page 690

Латикорт (Laticort)

Фармзавод «Ельфа АО» (Польша)

Гидрокортизона бутират
(Hydrocortisone butyrate)
Глюкокортикоиды

Форма выпуска

Крем 0,1%
Мазь 0,1%
Лосьон 0,1%

Механизм действия

Ингибирует активность фосфолипазы A_2, подавляя синтез простагландинов и лейкотриенов. Тормозит миграцию лейкоцитов и лимфоцитов в очаг воспаления, угнетает протеолитическую активность тканевых кининов, задерживает рост фибробластов, препятствует развитию соединительной ткани в очаге воспаления. Уменьшает проявления реакций гиперчувствительности, пролиферативные и экссудативные процессы, протекающие в соединительной ткани в очаге воспаления, уменьшает гиперемию. Так же активен, как галогенизированные глюкокортикоиды, но за счет особенностей фармакокинетики более безопасен.

Основные эффекты

- Оказывает сильное местное противовоспалительное действие.
- Обладает антиаллергическими свойствами.
- Оказывает противоотечное действие.
- Оказывает противозудное действие.
- Уменьшает проницаемость капилляров.

Фармакокинетика

После нанесения на кожу легко достигает рогового слоя кожи. Незначительно **абсорбируется** в системный кровоток и может оказывать системное действие. **Всасывание** увеличивается при применении на обширных участках кожи, при нанесении на кожу лица или в области кожных складок, а также при применении окклюзионной повязки в течение длительного времени. Всасывание из эпидермиса у детей более выражено, чем у взрослых. Может кумулировать в клетках рогового слоя кожи. **Биотрансформируется** непосредственно в эпидермисе, а абсорбировавшаяся часть — в печени. Продукты метаболизма — масляная кислота и гидрокортизона ацетат — быстро **элиминируются** из организма. За счет отсутствия галогенов в формуле и особенностей кинетики значительно снижен риск местных и системных побочных эффектов.

Показания

Неинфицированные аллергодерматозы:

- дерматит (в т.ч. себорейный и атопический);
- псориаз (в т.ч. волосистой части головы);
- эритродермия;
- экзема (в т.ч. контактная, хроническая, детская);
- нейродермит;
- пруриго;
- красный плоский лишай;
- эритродермия;
- фотодерматозы.

Способ применения и дозы

Местно, наносить тонким слоем на пораженный участок кожи.

Взрослым: в начале лечения 2—4 р/сут, при появлении положительной динамики — 1—2 р/сут, суточная доза не более 2 г, курсом не более 2 нед.

Детям: 1 р/сут на небольшие участки кожи.

При хронических состояниях, лихенизации, гипертрофических изменениях возможно применение окклюзионных повязок, сменяемых каждые 24—48 ч.

При состояниях с мокнутием и локализации процесса на волосистых участках кожи показан крем. При подострых воспалительных состояниях и лихенизации показана мазь. Лосьон применяется на волосистых участках кожи.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Вирусные поражения кожи.
- Грибковые поражения кожи.
- Бактериальные поражения кожи.
- Туберкулез кожи.
- Кожные проявления сифилиса.
- Опухоли кожи.
- Обыкновенные угри.
- Розовые угри.

Предостережения, контроль терапии

- Во время терапии не проводить вакцинацию.

С осторожностью назначать:

- на больших поверхностях кожи;
- при атрофических состояниях кожи;
- детям;
- в период беременности и кормления грудью.

Побочные эффекты

Местные реакции: редко — раздражение кожи, стероидные угри.

При длительном применении препарата, при нанесении на обширные поверхности кожи и/или при использовании окклюзионных повязок возможно развитие системных побочных эффектов, характерных для ГКС.

Риск возникновения побочных эффектов при применении Латикорта ниже, чем при применении галогенизированных стероидов.

Регистрационные удостоверения:
ПК № 012869/03-2003 от 17.01.2003 (мазь)
ПК № 012869/02-2003 от 17.01.2003 (крем)
ПК № 012869/01-2001 от 30.03.2001 (лосьон)

._.qxd 04.02.05 16:28 Page 691

Локоид (Locoid)

Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Гидрокортизона бутират
(Hydrocortisone butyrate)
Глюкокортикоиды для наружного применения, гидрокортизона 17-бутират

Форма выпуска

Мазь 0,1% в тубах по 30 г

Механизм действия

Локоид является синтетическим негалогенизированным глюкокортикоидным препаратом для местного применения. Оказывает противовоспалительное, противоотечное, противозудное действие. Эффективность его сравнима с галогенизированными стероидами.

Фармакокинетика

Нанесенный на кожу препарат **накапливается** в эпидермисе, в основном в зернистом слое. **Метаболизируется** Локоид главным образом в коже, так что в системный кровоток попадает уже слабый стероид гидрокортизон. Дальнейший метаболизм происходит в печени. Метаболиты и незначительная часть неизмененного гидрокортизона 17-бутирата **выделяются** с мочой и калом.

Показания

- Экзема.
- Дерматиты.
- Псориаз.
- Другие чувствительные к местным ГКС заболевания кожи.

Способ применения и дозы

Небольшие количества Локоида **наносят** на пораженную кожу 1—3 р/сут. При положительной динамике препарат применяют от 1 до 3 р/нед. Для улучшения проникновения Локоид наносят массирующими движениями. В случаях резистентного течения заболеваний, например при локализации плотных псориатических бляшек на локтевых областях, коленях, препарат необходимо применять под окклюзионными повязками. Доза препарата, используемая в течение недели, в обычных случаях не должна превышать 30—60 г.

Противопоказания

- Розовые угри, локализующиеся на лице.
- Вульгарные угри.
- Дерматит, локализующийся в области рта.
- Перианальный, генитальный зуд.
- Дерматиты, осложненные бактериальной (например, импетиго), вирусной (например, *Herpes simplex*), грибковой (например, кандидами или дерматофитами) инфекциями.
- Паразитарные поражения кожи (чесотка).
- Повышенная чувствительность к препарату.

Предостережения, контроль терапии

Применение Локоида в рекомендуемых дозах не вызывает подавления гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, даже если длительное и в больших дозах применение препарата может привести к увеличению содержания кортизола. При отмене Локоида продукция кортизола быстро нормализуется.

Воздействие на плод может быть особенно выраженным при нанесении препарата на большие поверхности. Нет данных о количестве гидрокортизона, выделяющегося с грудным молоком; рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении препарата в период лактации.

Локоид можно применять у детей с 6-месячного возраста. При нанесении препарата на область лица или под окклюзионные повязки продолжительность курса лечения необходимо сокращать. При применении препарата в течение длительного времени необходимо наблюдать за массой тела, ростом, уровнем кортизола в плазме. У детей, которые еженедельно получали по 30—60 г Локоида, не было выявлено нарушений функции коры надпочечников.

Побочные эффекты

Местные реакции: редко — раздражение кожи.

Риск местных и системных побочных эффектов возрастает при длительном применении препарата на больших поверхностях поврежденной кожи и при использовании окклюзионных повязок. Риск возникновения побочных эффектов, характерных для ГКС, при применении Локоида ниже, чем при применении галогенизированных стероидов.

Передозировка

Данных о передозировке Локоида нет.

Взаимодействие

Данных о лекарственном взаимодействии Локоида нет.

Регистрационное удостоверение:
П № 013840/01-2002 от 18.03.2002

Лоратадин (Loratadine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска

Сироп 5 мг/5 мл
Субст.-пор.
Сусп. для приема внутрь 5 мг/5 мл
Табл. 10 мг

._.qxd 04.02.05 16:28 Page 692

Механизм действия
Блокатор H_1-гистаминорецепторов (длительного действия). Подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена С4 из тучных клеток.

Основные эффекты
- Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций.
- Обладает противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действием.
- Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей.
- Снимает спазмы гладкой мускулатуры.
- Противоаллергический эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 8—12 ч и длится 24 ч.
- Не влияет на ЦНС и не вызывает привыкания (т.к. не проникает через ГЭБ).

Фармакокинетика
Быстро и полностью **всасывается** в ЖКТ. TC_{max} — 1,3—2,5 ч; прием пищи замедляет ее на 1 ч. C_{max} у пожилых людей возрастает на 50%, при алкогольном поражении печени — с увеличением тяжести заболевания. Связь с белками плазмы — 97%.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дескарбоэтоксилоратадина при участии изоферментов цитохрома CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6. Css лоратадина и метаболита в плазме достигаются на 5 сут введения.

Не проникает через ГЭБ.

$T_{1/2}$ лоратадина — 3—20 ч (в среднем 8,4), активного метаболита — 8,8—92 ч (в среднем 28 ч); у пожилых пациентов соответственно — 6,7—37 ч (в среднем 18,2 ч) и 11—38 ч (в среднем 17,5 ч). При алкогольном поражении печени $T_{1/2}$ возрастает пропорционально тяжести заболевания.

Выводится почками и с желчью.

У пациентов с ХПН и при проведении гемодиализа фармакокинетика практически не меняется.

Показания
- Аллергический ринит (сезонный и круглогодичный).
- Конъюнктивит.
- Поллиноз.
- Крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая).
- Ангионевротический отек.
- Зудящий дерматоз.
- Псевдоаллергические реакции, вызванные высвобождением гистамина.
- Аллергические реакции на укусы насекомых.

Способ применения и дозы
Взрослым и детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 р/сут. **При печеночной недостаточности** начальная доза — 5 мг/сут. **Детям от 2 до 12 лет с массой тела менее 30 кг** — 5 мг/сут в 1 прием.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:
- при печеночной недостаточности;
- при беременности.

Побочные эффекты
Нежелательные явления встречались приблизительно с той же частотой, что и при применении с плацебо.

У взрослых:
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- сухость во рту;
- сонливость;
- тошнота;
- гастрит;
- аллергические реакции (сыпь);
- анафилаксия;
- алопеция;
- нарушение функции печени.

У детей:
- головная боль;
- повышенная нервная возбудимость;
- седация.

Передозировка
Симптомы: сонливость, тахикардия, головная боль.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Индуктор микросомального окисления, снижает эффективность
Ингибиторы CYP3A4 (в т.ч. кетоконазол, эритромицин)	Увеличивают концентрацию лоратадина в крови
Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (циметидин и др.)	Увеличивают концентрацию лоратадина в крови
Трициклические антидепрессанты	Индуктор микросомального окисления, снижает эффективность
Рифампицин	Индуктор микросомального окисления, снижает эффективность

._.qxd 04.02.05 16:28 Page 693

Группы и ЛС	Результат
Фенилбутазон	Индуктор микросомального окисления, снижает эффективность
Фенитоин	Индуктор микросомального окисления, снижает эффективность
Этанол	Индуктор микросомального окисления, снижает эффективность

Синонимы

Веро-Лоратадин (Россия, Украина), Клавористин (Индия), Клаллергин (Россия), Кларготил (Россия), Кларидол (Индия), Кларисенс (Россия), Кларитин (Бельгия), Кларифер (Россия), Кларотадин (Россия), Кларфаст (Индия), Ломилан (Словения), Лорагексал (Германия), Лорадин (Сирия), Лоратадин (Беларусь, Индия, Испания, Нидерланды, Россия), Лоратадин 10-СЛ (Словацкая Республика), Лоратин (Польша), Лорид (Индия), Лоридин (Индия), Тирлор (Бангладеш), Эролин (Венгрия)

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 694

М

Мазипредон (Mazipredone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска

Р-р д/ин. 30 мг/мл
Мазь 0,25%

Механизм действия

ГКС, производное преднизолона. При кратковременном парентеральном применении стабилизирует клеточные мембраны, тормозит высвобождение ферментов, повреждающих клетки; уменьшает движение лейкоцитов и тучных клеток, снижает проницаемость капилляров, улучшает микроциркуляцию. Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами, ингибирует фосфолипазу A_2, уменьшает синтез лейкотриенов и Pg.

Основные эффекты

- Обладает противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным, антипролиферативным, противошоковым (восстановление чувствительности рецепторов к катехоламинам и задержка Na^+ и воды в организме за счет МКС-активности) действием.
- Подавляет синтез и секрецию АКТГ и вследствие этого угнетает функцию надпочечников.
- При воздействии на кожу происходит:
  - — предупреждение краевого скопления нейтрофилов;
  - — уменьшение выраженности воспалительной экссудации и продукции цитокинов;
  - — торможение миграции макрофагов, приводящее к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции.
- Оказывает выраженное дозозависимое действие на метаболизм углеводов, белков и жиров.
- Стимулирует глюконеогенез, способствует захвату аминокислот печенью и почками и повышает активность ферментов глюконеогенеза.
- Повышение концентрации глюкозы в крови активизирует выделение инсулина.
- Подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Однако вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что способствует накоплению жира.
- Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани.
- Способствует выведению K^+ и Ca^{2+}, задержке в организме Na^+ и воды, что может приводить к повышению АД.
- В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.
- В высоких дозах может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности.
- Стимулирует избыточную продукцию HCl и пепсина в желудке, что приводит к развитию пептической язвы.

Фармакокинетика

При в/в введении распределяется в организме в течение 0,5 ч. $T_{1/2}$ — 3,3 ч. **Всасывается** в ЖКТ. При нанесении на кожные покровы всасывается медленно, оказывая системное воздействие на организм.

Показания

- Шок (ожоговый, травматический, операционный, токсический, кардиогенный) при неэффективности другой терапии.
- Аллергические реакции (острые, тяжелые формы), гемотрансфузионный шок, анафилактический шок, анафилактоидные реакции.
- Отек мозга (в т.ч. на фоне опухоли мозга или связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы).
- Бронхиальная астма (тяжелая форма), астматический статус.
- Системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит).
- Острая надпочечниковая недостаточность.
- Тиреотоксический криз.
- Острый гепатит, печеночная кома.
- Отравление прижигающими жидкостями (уменьшение воспалительных явлений и предупреждение рубцовых сужений).

Способ применения и дозы

При шоке **в/в** струйно, медленно или капельно — 30—90 мг (возможно увеличение дозы до 200 мг и выше), в комбинации с фенилэфрином или норэпинефрином. При других показаниях **в/в** или **в/м** — 30—45 мг; **для детей от 2 до 12 мес** — 2—3 мг/кг, **от 1 года до 14 лет** — 2—1 мг/кг. После купирования острых состояний переходят на **п/о** прием ГКС.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 695

Мазь следует накладывать очень тонким слоем на пораженные участки кожи 1—2 р/ день до наступления улучшения, далее уменьшают количество смазываний: в начале 1 р/ день, затем через день, через 2 дня и т.д. Не рекомендуется продолжать терапию более 5 дней.

При наружном экзематозном отите перед применением мази проводится туалет слухового прохода вазелиновым маслом и смазывание 0,25—2% р-ром нитрата серебра.

При очень стойких поражениях кожи, особенно в случае **гиперкератоза**, противовоспалительное действие можно усилить путем наложения окклюзионной повязки на пораженный участок с помощью полиэтиленовой пленки (обычно бывает достаточно проведения окклюзии в течение 1 ночи). При смене окклюзионной повязки кожу необходимо очистить. Препарат рекомендуется для кратковременного применения. При необходимости возможно проведение кратких повторных курсов.

Противопоказания

Для кратковременного применения по жизненным показаниям единственным противопоказанием является гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- При нанесении на глазное веко необходимо принять меры предосторожности, чтобы не допустить попадания в глаз (опасность развития глаукомы).
- При лечении псориаза, дискоидной красной волчанки, экземы следует иметь в виду, что на коже лица возникают более выраженные атрофические изменения, чем на других участках тела.
- Применение при псориазе требует внимательного наблюдения за пациентом в целях предотвращения рецидива, развития толерантности, возникновения распространенного пустулярного псориаза и развития местной или общей токсической реакции из-за нарушения барьерной функции кожи.
- Любое распространение инфекции требует немедленного прекращения местной ГКС-терапии и перехода на соответствующую системную терапию.
- Обязателен регулярный контроль АД, электролитов, клеточного состава периферической крови и концентрации глюкозы в крови.
- Пожилым и ослабленным больным при длительном лечении показано дополнительное назначение анаболических стероидов.

С осторожностью назначать:

- у детей в период роста ГКС должны применяться только по абсолютным показаниям и под особо тщательным наблюдением лечащего врача;
- при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенных, включая недавний контакт с больным);
- при простом герпесе;
- при опоясывающем герпесе (виремическая фаза);
- при ветряной оспе;
- при кори;
- при амебиазе;
- при стронгилоидозе (установленном или подозреваемом);
- при системном микозе;
- при активном и латентном туберкулезе.

Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии:

- при поствакцинальном периоде (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации);
- при лимфадените после прививки БЦЖ;
- при иммунодефицитных состояниях (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфицирование).

При заболеваниях ЖКТ:

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- эзофагит;
- гастрит;
- острая или латентная пептическая язва;
- недавно созданный анастомоз кишечника;
- неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования;
- дивертикулит.

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч.:

- недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого — разрыв сердечной мышцы);
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия.

При эндокринных заболеваниях:

- сахарный диабет (в т.ч. нарушение толерантности к углеводам);
- тиреотоксикоз;
- гипотиреоз;
- болезнь Иценко—Кушинга;
- тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность;
- нефроуролитиаз;
- гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению;
- системный остеопороз;
- миастения *gravis*;
- острый психоз;
- ожирение (III—IV ст.);
- полиомиелит (за исключением формы бульбарного энцефалита);
- открыто- и закрытоугольная глаукома;
- беременность;
- период лактации.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 696

Побочные эффекты

Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения.

Со стороны эндокринной системы:
- снижение толерантности к глюкозе, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета;
- угнетение функции надпочечников;
- синдром Иценко—Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии);
- задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- панкреатит;
- «стероидная» язва желудка и 12-перстной кишки;
- эрозивный эзофагит;
- кровотечения и перфорация ЖКТ;
- повышение или снижение аппетита;
- метеоризм;
- икота;
- в редких случаях — повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- аритмии;
- брадикардия (вплоть до остановки сердца);
- развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности ХСН;
- ЭКГ-изменения, характерные для гипокалиемии;
- повышение АД;
- гиперкоагуляция;
- тромбозы;
- у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны нервной системы:
- делирий;
- дезориентация;
- эйфория;
- галлюцинации;
- маниакально-депрессивный психоз;
- депрессия;
- паранойя;
- повышение внутричерепного давления;
- нервозность или беспокойство;
- бессонница;
- головокружение;
- вертиго;
- псевдоопухоль мозжечка;
- головная боль;
- судороги.

Со стороны органов чувств:
- внезапная потеря зрения (при парентеральном введении в области головы, шеи, носовых раковин, кожи головы возможно отложение кристаллов препарата в сосудах глаза);
- задняя субкапсулярная катаракта;
- повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва;
- склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз;
- трофические изменения роговицы, экзофтальм.

Со стороны обмена веществ:
- повышенное выведение Ca^{2+};
- гипокальциемия;
- повышение массы тела;
- отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков);
- повышенное потоотделение.

Обусловленные МКС-активностью:
- задержка жидкости и Na^{+} (периферические отеки);
- гипернатриемия;
- гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста);
- остеопороз (очень редко — патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости);
- разрыв сухожилий мышц;
- «стероидная» миопатия;
- снижение мышечной массы (атрофия).

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:
- замедленное заживление ран;
- петехии;
- экхимозы;
- истончение кожи;
- гипер- или гипопигментация;
- стероидные угри;
- стрии;
- склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции:
- генерализованные (кожная сыпь, зуд, анафилактический шок);
- местные аллергические реакции.

Другие эффекты:
- развитие или обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация);
- лейкоцитурия;
- синдром «отмены».

Местные при парентеральном введении:
- жжение;
- онемение;
- боль;
- парестезии в месте введения;
- инфекции в месте введения;

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 697

- редко — некроз окружающих тканей;
- образование рубцов в месте инъекции;
- атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (особенно опасно введение в дельтовидную мышцу).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Анаболики	Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Андрогены	Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Антигистаминные ЛС	Способствуют развитию повышения внутриглазного давления
Барбитураты	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Гипогликемические ЛС	Снижает действие
Живые противовирусные вакцины и другие виды иммунизаций	Увеличивает риск активации вирусов и развития инфекций
Иммунодепрессанты	Повышают риск развития инфекций и лимфомы или других лимфопролиферативных нарушений, связанных с вирусом Эпштейна—Барра
Ингибиторы карбоангидразы	Повышают риск развития гипокалиемии
М-холиноблокаторы	Способствуют развитию повышения внутриглазного давления
Na^+ содержащие ЛС	Повышают риск развития отеков и повышения АД
Нейролептики	Риск развития катаракты повышается
Нитраты	Способствуют развитию повышения внутриглазного давления
НПВС	Повышают опасность развития изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, в комбинации с НПВС для лечения артрита возможно снижение дозы ГКС из-за суммации терапевтического эффекта
Препараты гормонов ЩЗ	Клиренс ГКС повышается на фоне приема препаратов
Сердечные гликозиды	Повышает токсичность гликозидов (из-за возникающей гипокалиемии повышается риск развития аритмий)
Тиазидные диуретики	Повышают риск развития гипокалиемии
Трициклические антидепресанты	Могут усиливать выраженность депрессии, вызванной приемом ГКС (не показаны для терапии данных побочных эффектов), способствует развитию повышения внутриглазного давления
Эстрогены (включая пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы)	Снижают клиренс ГКС, удлиняют $T_{1/2}$ и их терапевтические и токсические эффекты. Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Другие ЛС — фармацевтически несовместим	Может образовывать нерастворимые соединения
Азатиоприн	Риск развития катаракты повышается
Амфотерицин В	Повышает риск развития гипокалиемии. Увеличивает риск развития остеопороза
Антациды	Снижает всасывание ГКС
Ацетилсалициловая кислота	Ускоряет выведение, снижает ее концентрацию в крови (при отмене триамцинолона концентрация салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений)
Витамин D	Ослабляет влияние на всасывание Ca^{2+} в просвете кишечника
Изониазид	Увеличивает метаболизм, что приводит к снижению плазменных концентраций
Индометацин	Вытесняя триамцинолон из связи с альбуминами, увеличивает риск развития его побочных эффектов
Карбутамид	Риск развития катаракты повышается
Кетоконазол	Снижает клиренс, увеличивает токсичность

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 698

Группы и ЛС	Результат
Мекселитин	Увеличивает метаболизм, что приводит к снижению плазменных концентраций
Миорелаксанты	Гипокалиемия, вызываемая ГКС, может увеличивать выраженность и длительность мышечной блокады
Митотан и другие ингибиторы функции коры надпочечников	Могут обусловливать необходимость повышения дозы ГКС
Паратгормон	Препятствует развитию остеопатии, вызываемой ГКС
Парацетамол	Увеличивает риск развития гепатотоксических реакций (индукция «печеночных» ферментов) и образования токсичного метаболита парацетамола
Празиквантел	Уменьшает концентрацию празиквантела в крови
Производные кумарина	Усиливают антикоагулянтное действие
Рифампицин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Соматропин	В высоких дозах снижает эффект
Теофиллин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Фенитоин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Фолиевая кислота	Повышает (при длительной терапии) концентрацию
Циклоспорин	Угнетает метаболизм, увеличивает токсичность
Эргокальциферол	Препятствует развитию остеопатии, вызываемой ГКС
Этанол	Повышает опасность развития изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения
Эфедрин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)

Синонимы

Депрезолон (Венгрия), Преднизол (Индия), Преднизолон (Венгрия)

Медазепам (Medazepam)

Анксиолитики

Форма выпуска

Субст.-пор.
Субст.
Гранулы для приготовления сусп. для приема внутрь (для детей)
Табл. 10 мг

Механизм действия

Взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами лимбической системы и восходящей активирующей формации ствола мозга, способствует образованию каналов для Cl^-, что ведет к усилению тормозных влияний ГАМК в ЦНС.

Основные эффекты

- Дневное анксиолитическое средство (транквилизатор) из группы бензодиазепинов, оказывает анксиолитическое, миорелаксирующее, противоэпилептическое действие.
- Обладает незначительно выраженным тимолептическим эффектом.
- Устраняет состояние тревоги, чувство страха, психоневротическое напряжение, общее двигательное возбуждение, избыточную суетливость.
- Восстанавливает эмоциональное поведение.
- Оказывает стабилизирующее воздействие на вегетативную нервную систему.
- Восстанавливает критическую оценку собственного заболевания.
- Противоэпилептическое, центральное миорелаксирующее, седативное и снотворное действие выражено в меньшей степени, чем у типичных бензодиазепиновых анксиолитических лекарственных средств (транквилизаторов).

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро **всасывается. Абсорбция** — 49—75%. TC_{max} — 1—2 ч. Связь с белками плазмы — 99,8%. **Метаболизируется** путем гидроксилирования, N-деметилирования, окисления с образованием активных метаболитов: дезметилмедазепам (нордиазепам), диазепам, дезметилдиазепам, оксазепам (7,1% дозы). Нордиазепам имеет длительный $T_{1/2}$, **накапливается** в организме и оказывает выраженное седативное действие. **Выведение** метаболитов, связанных с глюкуроновой кислотой, почками (63—85%) и через кишечник (15—37%). $T_{1/2}$ — 20—176 ч. После завершения приема еще в тече-

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 699

ние 3—14 дней определяются значимые концентрации метаболитов в плазме (имеют длительный $T_{1/2}$).

Показания
- Неврозы.
- Психопатия с тревогой.
- Возбуждение.
- Нервное напряжение.
- Раздражительность.
- ВСД.
- Мигрень (профилактика приступов).
- Климактерический синдром.
- Алкоголизм (абстинентный синдром).
- У детей — «школьные» неврозы, психическая лабильность, чрезмерная возбудимость.

Способ применения и дозы
Внутрь, перед приемом пищи, начиная с 5 мг 2—3 р/день, постепенно повышая дозу до 30 мг/сут (при необходимости — до 40 мг/сут). В амбулаторных условиях рекомендуется прием по 5 мг утром и в полдень и 10 мг вечером. **Максимальная суточная доза для взрослых** — 40 мг (в амбулаторных условиях) и 60—70 мг (в условиях стационара). Продолжительность курса — не более 2 мес, повторный курс — после перерыва (не менее 3 нед). **Лицам пожилого возраста и подросткам** назначают по 10—20 мг/сут, **детям разовая (суточная) доза**: в возрасте 1—2 лет — 1 мг (2—3 мг), 3—6 лет — 1—2 мг (3—6 мг), 7—10 лет — 4—8 мг (6—24 мг) и старше 10 лет — 6—10 мг (20—60 мг). При лечении алкоголизма назначают 30 мг/сут в течение 1—2 нед.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Миастения.
- Острые заболевания печени и почек.
- «Ночное» апноэ.
- Алкогольная и наркотическая зависимость.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Детский возраст (до 10 лет).

Предостережения, контроль терапии
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Может наблюдаться затруднение запоминания и обучения.
- Воздерживаться от употребления этанола.
- При лечении и профилактике развития абстинентного синдрома отмену проводят постепенно.
- Назначают на короткое время, при длительном применении — формирование лекарственной зависимости (при чрезмерном превышении дозы — развитие толерантности и психической зависимости).

С осторожностью назначать:
- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при беременности;
- при спинальной и мозжечковой атаксии;
- при внутриглазной гипертензии;
- при органических поражениях ЦНС;
- при дыхательной недостаточности;
- в пожилом возрасте;
- при общей тяжести состояния.

Побочные эффекты
Со стороны нервной системы:
- сонливость;
- головная боль (первая реакция на прием, исчезающая после снижения дозы);
- слабость;
- головокружение;
- оглушенность;
- антероградная амнезия, депрессия;
- спутанность сознания, дизартрия;
- атаксия (у пожилых пациентов и больных с умственной отсталостью);
- парез аккомодации;
- у пожилых пациентов и детей — потеря ориентации;
- расторможенность;
- агрессивность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- тахикардия;
- снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы:
- сухость во рту;
- диспептические явления;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы:
- угнетение дыхательного центра (при обструкции дыхательных путей или повреждении головного мозга);
- альвеолярная гиповентиляция (у больных с ХОБЛ при приеме в высоких дозах).

Другие эффекты:
- снижение либидо;
- снижение потенции;
- дисменорея;
- задержка мочи;
- спазм голосовых связок;
- боли в грудной клетке;
- синдром «отмены»;
- парадоксальные реакции;
- лекарственная зависимость (особенно при длительном применении);
- аллергические реакции.

Передозировка
Симптомы: чувство усталости, каталепсия, атаксия, тахикардия, снижение АД, гипотония мышц, в тяжелых случаях — кома, судороги, угнетение дыхания.

Лечение: промывание желудка; прием активированного угля и слабительных; в/в вли-

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 700

вание жидкости; контроль частоты дыхания, ЧСС, АД и температуры тела; общие меры, направленные на поддержание основных жизненно важных функций организма; подготовка всех условий, необходимых для оказания неотложной помощи при возможном развитии обструкции дыхательных путей; форсированный диурез и гемодиализ неэффективны.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антидепрессанты	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий
Антикоагулянты	Результат взаимодействия непредсказуем
Барбитураты	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий
Барбитураты и фенитоин	Ослабляют эффект
β-адреноблокаторы	Результат взаимодействия непредсказуем
Гипотензивные ЛС центрального действия	Результат взаимодействия непредсказуем
ЛС для общей анестезии	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий
Миорелаксанты центрального действия	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий
Наркотические анальгетики	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий
Пероральные контрацептивы	Могут задерживать метаболизм медазепама, что приводит к усилению интенсивности и длительности его действия
Снотворные	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий
Леводопа	Снижает действие леводопы
Фенитоин	Торможение метаболизма фенитоина, усиливает эффект
Циметидин	Усиливает и удлиняет эффект
Этанол	При совместном назначении происходит взаимное усиление действий

Синонимы

Мезапам (Россия), Мезапама гранулы для детей (Россия), Мезапама таблетки 0,01 г (Россия), Рудотель (Германия)

Медаксон (Medaxone)

Медокеми Лтд. (Кипр)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)
Цефалоспорины III поколения

Форма выпуска

Пор. д/ин. 1 г, № 1, № 100

Основные эффекты

- Обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных *(S. aureus, S. epidermatis, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans, S. bovis)* и грамотрицательных *(Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli, H. influenzae, Klebsiella* spp., в т.ч. *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter calcoaceticus, Moraxella* spp., *M. morganii, N. gonorrhoeae, N. meningitis, P. shigelloides, P. mirabilis, P. vulgaris, Providen* spp., *P. aeruginosa* (некоторые штаммы), *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp., *Treponema pallidum)* микроорганизмов, а также анаэробов *(Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Показания

- Сепсис.
- Менингит.
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции дыхательных путей.
- Нозокомиальные инфекции.
- Инфекции мочевых путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции органов брюшной полости.
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.
- Инфекции при хирургических вмешательствах.
- Кишечные инфекции (сальмонеллез, дизентерия).
- Гонорея.

Способ применения и дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет: в/в или **в/м при внебольничной инфекции** 1 г/сут, **при госпитальной инфекции, менингите** — 2 г/сут, **острой гонорее** — 0,25 г однократно.

Для новорожденных и детей до 12 лет: 30—50 мг/кг/сут 1 введение, при тяжелых инфекциях — 80 мг/кг/сут, при менингите — 100 мг/кг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспоринам, пенициллинам, карбапенемам).
- Беременность (I триместр).

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 701

С осторожностью назначать:
- новорожденным с гипербилирубинемией;
- при беременности (II—III триместры);
- в период лактации.

Побочные эффекты
Цефтриаксон обычно хорошо переносится.
Аллергические реакции:
- крапивница;
- сыпь;
- зуд;
- лихорадка;
- редко — эритема, отек Квинке.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

Регистрационное удостоверение:
П № 015208/01-2003 от 22.08.2003 (пор. для приготовл. р-ра для в/в и в/м введения 1 г — фл.)

Медоклав (Medoclav)
Медокеми Лтд. (Кипр)

Амоксициллин/клавуланат (Amoxicilline/Clavulanic acid)
Пенициллины

Форма выпуска
Табл., п.о. (250 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты), № 16
Табл., п.о., форте (500 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты), № 16
Пор. д/суспен. орал. (в 5 мл 125 мг амоксициллина тригидрата и 31,25 мг калиевой соли клавулановой кислоты)

Основные эффекты
Обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, в т.ч. продуцирующих β-лактамазы 2, 3, 4 и 5-го типов.

Показания
- Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей и легких, кожи и мягких тканей.
- Остеомиелит.
- Септический артрит.
- Инфекции полости рта.
- Желудочно-кишечные инфекции.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей.
- Гинекологические инфекции.
- Гонорея.
- Мягкий шанкр.
- Сепсис.
- Перитонит.
- Хирургическая инфекция.

Способ применения и дозы
Взрослые и дети старше 12 лет:
- при легких инфекциях: 1 табл. 375 мг 3 р/сут;
- тяжелых инфекциях: 1 табл. 625 мг 3 р/сут.

Дети:
- от 7 до 12 лет: 10 мл сусп. 3 р/сут или 5 мл суспен. форте 3 р/сут;
- от 2 до 7 лет: 5 мл сусп. 3 р/сут;
- от 9 мес. до 2 лет: 2,5 мл сусп. 3 р/сут.

При тяжелых инфекциях дозы могут быть увеличены.

Регистрационные удостоверения:
П № 014290/03-2002 от 08.08.2002
(табл., п.о., 250 мг + 125 мг (блистеры);
табл., п.о., 500 мг + 125 мг (блистеры)
П № 014290/02-2002 от 08.08.2002
(пор. для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг + 31,25 мг/5 мл (фл. темного стекла) 60 мл, 100 мл /в комплекте с дозировочной ложкой)

Медомицин (Medomycin)
Медокеми Лтд. (Кипр)

Доксициклин (Doxycycline)
Тетрациклины

Форма выпуска
Капс. 100 мг

Механизм действия
Оказывает бактериостатическое действие, подавляет синтез белка в рибосомах микроорганизмов. Медомицин активен в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, некоторых анаэробов, актиномицетов и некоторых простейших.

Фармакокинетика
Медомицин **всасывается** быстро и полно. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. **Проникает** в большинство тканей и жидкостей, проходит через плаценту. Возможна кумуляция. Препарат **выводится** с калом и мочой.

Показания
- Инфекции кожи и мягких тканей, угревая сыпь, акне.
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в т.ч. вызванных атипичными микроорганизмами).
- Урогенитальные инфекции. Шанкроиды, паховые гранулемы и венерические лимфогранулемы.
- Альтернативное лечение гонореи и сифилиса.
- Инфекции мочевых путей.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 702

- Инфекции глаз.
- Инфекции ЖКТ.
- Другие инфекции: риккетсиоз, бруцеллез, бубонная чума, холера, сап, европейский возвратный тиф, пситтакоз и туляремия, резохин-устойчивая серповидная малярия, амебиоз.
- Лептоспироз.
- Столбняк.

Способ применения и дозы

Капсулы следует принимать **внутрь**, запивая водой. **При акне обыкновенном**: 50 мг/день с пищей или жидкостью, длительность курса от 6 до 12 нед.

По другим показаниям у взрослых, пожилых и детей старше 12 лет обычно начальная доза при острой инфекции составляет 200 мг в 1-й день (однократно или дробно), в последующем — 100 мг однократно в день.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Лейкопения.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 12 лет.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- анорексия;
- диарея;
- дисфагия;
- энтероколиты;
- глосситы;
- тошнота, рвота;

Со стороны системы крови:
- эозинофилия;
- нейтропения;
- тромбоцитопения.

Аллергические реакции:
- дерматит;
- анафилаксия;
- сыпь;
- ангионевротический отек;
- изменение цвета зубов (при приеме в период развития зубов).

Регистрационное удостоверение:
№ 013008/01-2001 от 29.05.2001

Медофлоран (Medofloran)

Медокеми Лтд. (Кипр)

Тербинафин (Terbinafine)
Противогрибковые ЛС

Форма выпуска

Табл. 250 мг № 14

Основные эффекты

Медофлоран обладает широким спектром фунгицидного или фунгистатического действия в отношении дерматофитов, плесневых, дрожжевых, дрожжеподобных и некоторых диморфных грибов.

Медофлоран оказывает фунгицидное действие на дерматофиты семейства *Trichophyton (T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, T. schonleinii, T. verricosum, T. violaceum), Microsporum (M. canis, M. versicolor, M. gypseum)* и *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжеподобные грибки рода *Candida* (в основном *C. albicans)* и возбудители разноцветного лишая *(Malassezia furfur)* и отрубевидного лишая *(Pityrosporum ovale, Pityrosporum orbiculare)*.

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. На 99% **связывается** с белками плазмы. Хорошо **проникает** в кожу. Диффундирует через дерму и накапливается в липофильном роговом слое кожи, секретируется в кожный жир, в результате чего создаются высокие концентрации в волосяных фолликулах, ногтях. На 2-й день приема суточной дозы **концентрация** в роговом слое кожи возрастает в 10 раз, на 12-й — в 70 раз. Фунгицидные концентрации в коже и ногтях достигаются в течение первых нескольких недель. Скорость диффузии превышает скорость роста ногтя. **Проникает** в материнское молоко. Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) 17 ч. Не кумулирует. Период полувыведения из тканей 200—400 ч. Подвергается **биотрансформации** в печени при участии изоферментов цитохрома P450 с образованием неактивных метаболитов. Около 70% дозы **экскретируется** с мочой, главным образом в виде метаболитов.

Показания

- Грибковые поражения кожи, волос, ногтей (трихофития, эпидермофития, микроспория, руброфития), вызванные дерматофитами, в т.ч. дерматомикозы гладкой кожи, паховой области и стоп, онихомикоз.
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Способ применения и дозы

Медофлоран принимается **внутрь** после еды. **Средняя доза для взрослых**: 250 мг/сут, **для детей старше 2 лет** с массой тела до 20 кг: 62,5 мг/сут, 20—40 кг: 125 мг/сут, более 40 кг: 250 мг/сут. Суточная доза назначается в 1 (вечером) или 2 приема. Курс лечения составляет при дерматофитиях и кандидозах кожи — 2—6 нед, при дерматомикозах волосистой части головы — 4 нед, при онихомикозах — 1,5—3 мес (при поражении ногтя большого пальца стопы — до 4—6 мес и более). При онихомикозах клинический эффект наблюдается через несколько

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 703

месяцев после прекращения лечения — после замещения пораженного ногтя.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к препарату.
- Кормление грудью.
- Тяжелые заболевания печени.
- Выраженная почечная недостаточность.

Побочные эффекты
Обычно медофлоран хорошо переносится.

Иногда возможны следующие побочные эффекты:
- тяжесть в желудке;
- боли в животе;
- нарушение вкуса;
- анорексия;
- тошнота;
- диарея;
- головная боль;
- аллергические реакции.

Регистрационное удостоверение:
П № 015072/01-2003 от 24.06.2003

Медофлюкон (Medoflucon)
Медокеми Лтд. (Кипр)

Флуконазол (Fluconazole)
Противогрибковые ЛС

Форма выпуска
Капс. 50 мг № 7; капс. 150 мг № 1

Основные эффекты
Медофлюкон обладает широким спектром противогрибкового действия.

Он оказывает фунгистатический эффект в отношении *Candida albicans*, ряда штаммов *Candida nonalbicans (C. guilliermondii, C. pseudotropicalis, C. torulopsis, C. kefyr, C. stellatoidea)*, а также *Cryptococcus neoformans, Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Blastomyces dermatitiedis*, *Coccidiodes immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Показания
- Кандидозы.
- Глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.
- Онихомикоз, кандидозная паронихия.
- Криптококкоз (кожи, легких и других органов), криптококковый менингит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированными органами и злокачественными новообразованиями, а также получающих длительную антибактериальную, ГКС-, цитостатическую или лучевую терапию.
- Дерматофитии.
- Отрубевидный лишай.

Способ применения и дозы
Применяется **внутрь**.

Дозы для взрослых:
- при орофарингеальном кандидозе и кандидозе слизистых оболочек (кроме генитального кандидоза) — 50—100 мг 1 р/сут;
- при вагинальном кандидозе — 150 мг 1 раз в 3—7 дней;
- при кандидемии, висцеральном кандидозе, грибковом менингите, кандидозах у больных с иммунодефицитными состояниями, глубоких эндемических микозах — 200—400 мг 1 р/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 50—400 мг 1 р/сут на протяжении всего периода антибактериальной, ГКС-, цитостатической или лучевой терапии.

Дозы для детей:
- при кандидозе кожи и слизистых оболочек — 3—6 мг/кг/сут;
- при генерализованном кандидозе и грибковом менингите — 6—12 мг/кг/сут;
- для профилактики грибковых инфекций — 3—12 мг/кг/сут.

Регистрационное удостоверение:
П № 011967/01-2000 от 27.06.2000 (капс. 50, 150 мг)

Медоциприн (Medociprin)
Медокеми Лтд. (Кипр)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)
Хинолоны, фторхинолоны

Форма выпуска
Табл. 250, 500 мг № 10

Механизм действия
Оказывает высокоактивное бактерицидное действие в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, в т.ч. продуцирующих пенициллиназу и β-лактамазы. Резистентность развивается крайне медленно.

Показания
- Инфекции кожи, слизистых оболочек и мягких тканей.
- Урогенитальные инфекции.
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции ЖКТ.
- Сепсис и перитонит.
- Хирургические инфекции.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 704

Способ применения и дозы

Дозы индивидуальные: по 250—500 мг 2 р/сут, иногда — до 750 мг на один прием 3—4 р/сут. **Длительность курса** от 7—10 дней до 4 нед. У больных с нарушенной функцией почек обычно коррекции доз не требуется, но при клиренсе креатинина меньше 20 мл/мин дозу необходимо снизить.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ципрофлоксацину.
- Беременность и лактация.
- Возраст до 18 лет.

Побочные эффекты

Медоциприн обычно хорошо переносится.

Могут наблюдаться нежелательные реакции:

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- нарушения сердечного ритма;
- артериальная гипотензия.

Со стороны центральной нервной системы:
- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- расстройства сна.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе;
- увеличение печеночных трансаминаз.

Со стороны мочевыделительной системы:
- кристаллурия;
- повышение уровня мочевины, сывороточного креатинина.

Со стороны системы крови:
- эозинофилия;
- гранулоцитопения;
- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- тромбоцитоз.

Аллергические реакции:
- анафилаксия;
- зуд;
- сыпь.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антацидные и другие препараты, содержащие гидроксид алюминия или магния, соли цинка, соли железа, препараты кальция, мультивитаминные препараты, имеющие в составе указанные выше соединения	Снижение всасывания медоциприна
Антикоагулянты	Увеличение времени кровотечения
Алкоголь	Потенцирует некоторые эффекты и должен быть исключен во время терапии медоциприном
В хирургии при опиатной премедикации и премедикации антихолинергическими средствами (атропин или гиосцин)	Снижение уровня медоциприна в сыворотке, во избежание чего возможна замена на премедикацию бензодиазепинами
Глибенкламид	Снижение эффективности глибенкламида
Метоклопрамид	Усиление абсорбции медоциприна
Пробенецид	Снижение почечного клиренса медоциприна
Теофиллин	Повышение концентрации теофиллина в плазме крови
Фенбутен и некоторые другие НПВС, кроме ацетилсалициловой кислоты	Возможны конвульсии (наблюдение на животных)
Циклоспорин	Коррекция дозирования циклоспорина

Регистрационное удостоверение:
№ 013248/01-2001 от 31.07.2001

Мелоксикам (Meloxicam)

НПВС

Форма выпуска

Р-р для в/м введения 10 мг/мл
Субс.-пор.
Супп. ректал. 7,5; 15 мг
Табл. 7,5; 15 мг

Механизм действия

Препарат относится к классу оксикамов; производное энолиевой кислоты. Механизм действия — ингибирование синтеза Pg в результате избирательного подавления ферментативной активности ЦОГ-2. При назначении в высоких дозах, длительном применении и индивидуальных особенностях организма ЦОГ-2 — селективность снижается. Подавляет синтез Pg в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, что связано с относительно избирательным ингибированием ЦОГ-2. Реже вызывает эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 705

Основные эффекты
Обладает противовоспалительным, жаропонижающим, анальгетическим действием.

Фармакокинетика
Абсорбция из ЖКТ после приема внутрь или ректального введения — 89%; таблетки и суппозитории **биоэквивалентны**. Прием пищи не влияет на абсорбцию. **Концентрация** в плазме дозозависима. $ТС_{max}$ — 3—5 сут. Связь с белками плазмы — 99%. Проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость. Концентрация в синовиальной жидкости — 50% от концентрации в плазме. **Метаболизм** в печени — до неактивных метаболитов.

Выводится через кишечник и почками (примерно в равной пропорции), в неизмененном виде — 5% суточной дозы (через кишечник). $Т_{1/2}$ — 20 ч. Плазменный клиренс — в среднем 8 мл/мин (снижается в пожилом возрасте).

Показания
- Ревматоидный артрит.
- Остеоартроз.
- Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева).
- Другие: воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом.

Способ применения и дозы
Внутрь, во время еды, в суточной дозе 7,5—15 мг. **Максимальная суточная доза** — 15 мг, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, — 7,5 мг. При незначительном или умеренном снижении функции почек (КК более 25 мл/мин), а также при циррозе печени в стабильном клиническом состоянии коррекции дозы не требуется. Начальная доза у пациентов с повышенным риском побочных эффектов составляет 7,5 мг/сут.

Ректально — 15 мг (одна свеча) 1 р/сут.

Противопоказания
- Гиперчувствительность (в т.ч. к НПВС других групп).
- «Аспириновая» триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК и ЛС пиразолонового ряда).
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе обострения).
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- ХПН у больных, не подвергающихся диализу.
- Детский возраст (до 15 лет).
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии
- При возникновении пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения, развитии побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек препарат следует отменить.
- У больных с уменьшенным ОЦК и сниженной клубочковой фильтрацией (дегидратация, ХСН, цирроз печени, нефротический синдром, клинически выраженные заболевания почек, прием диуретиков, обезвоживание после больших хирургических операций) возможно появление клинически выраженной ХПН, которая полностью обратима после отмены препарата (у таких пациентов в начале лечения следует мониторировать суточный диурез и функцию почек).
- При стойком и существенном повышении трансаминаз и изменении других показателей функции печени препарат следует отменить и провести контрольные тесты.
- У больных с повышенным риском побочных эффектов лечение начинают с дозы 7,5 мг. В терминальной стадии ХПН у пациентов, находящихся на диализе, доза не должна превышать 7,5 мг/сут.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (при появлении головокружений и сонливости).

С осторожностью назначать:
- в пожилом возрасте;
- для ректального введения (дополнительно): воспалительные заболевания прямой кишки и анального отдела, ректальное или анальное кровотечение (в т.ч. в анамнезе).

Побочные эффекты
Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- отрыжка;
- боль в животе;
- запоры или диарея;
- метеоризм;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- гипербилирубинемия;
- стоматит;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- желудочно-кишечное кровотечение (скрытое или явное).

Аллергические реакции:
- кожная сыпь;
- зуд;
- волдыри.

Со стороны нервной системы:
- головокружение;
- головная боль;
- сонливость.

Со стороны органов кроветворения:
- анемия;
- лейкопения;

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 706

- тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- повышение АД;
- «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки;
- сердцебиение.

Со стороны мочевыделительной системы:
- отеки;
- гиперкреатининемия;
- повышение концентрации мочевины.

В редких случаях:
- интерстициальный нефрит;
- гломерулонефрит;
- почечный медуллярный некроз;
- нефротический синдром.

Другие эффекты:
- звон в ушах.

Передозировка
Симптомы: усиление побочных эффектов.
Лечение: специфических антидотов и антагонистов нет; показано промывание желудка и симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные ЛС	Снижает эффективность гипотензивных ЛС
Диуретики	Повышают риск развития нарушений функции почек
Непрямые антикоагулянты	Повышают риск кровотечений
НПВС	При одновременном приеме с НПВС повышается риск развития язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения
Тромболитики	Повышают риск кровотечений
Гепарин	Повышают риск кровотечений
Колестирамин	Ускоряет выведение
Li^+	Увеличивает концентрацию Li^+ в плазме
Метотрексат	Усиливает миелодепрессивное действие
Тиклопидин	Повышает риск кровотечений
Циклоспорин	Усиливает нефротоксическое действие

Синонимы
Мелбек (Турция), Мелбек форте (Турция), Мелокс (Кипр), Мелоксикам (Турция), Мовалис (Германия, Испания, Италия)

Меркаптопурин (Mercaptopurine)

Антиметаболиты

Форма выпуска
Субст.- пор.
Табл. 50 мг

Механизм действия
По структуре близок к пуриновым основаниям (гуанина, гипоксантина, входящих в состав нуклеиновых кислот), является тиоловым производным, конкурентным антагонистом гипоксантина. Включение в соответствующие метаболические реакции нарушает синтез нуклеиновых кислот, играющих важную роль в процессах пролиферации тканей, в т.ч. опухолевых. Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксанингуанинфосфорибозилтрансферазу, переводящую препарат в тиоинозиновую кислоту (ТИК). ТИК подавляет ряд реакций с участием инозиновой кислоты (ИК), включая превращение ИК в ксантиновую и адениловую кислоты. Кроме того, в ходе метилирования ТИК образуется вещество, блокирующее наряду с самой ТИК глутамин-5-фосфорибозилпирофосфатаминотрансферазу — фермент, инициирующий путь пуринового синтеза рибонуклеотидов. Резистентность опухолей зачастую связана с потерей способности клеток образовывать ТИК.

Основные эффекты
- Противоопухолевое средство.
- Антиметаболит.

Фармакокинетика
Всасывание п/о вводимого меркаптопурина вариабельно, в среднем составляет около 50%. Связь с белками плазмы — около 20%. **Слабо проникает** через ГЭБ и обнаруживается в ликворе в незначительных количествах.

$T_{1/2}$ — 3-фазный: I фазы — 47 мин у взрослых и 21 мин у детей, II и III фазы — 2,5 и 10 ч, довольно быстрое разрушение связано с включением его в пути метаболизма, свойственные всем пуринам. Фармакологический эффект в большей степени обусловлен **метаболитами**, выведение которых происходит через почки путем канальцевой секреции и гломерулярной фильтрации. В моче метаболиты обнаруживаются уже через 2 ч после приема, 46% препарата выводится за первые сутки. Метаболиты продолжают определяться в моче на протяжении нескольких недель после прекращения лечения; метаболиты фармакологически активны и имеют больший $T_{1/2,}$ чем сам меркаптопурин.

В моче после п/о приема определяются: неизмененный препарат, тиомочевая кислота (обра-

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 707

зующаяся в результате прямого окисления с участием ксантиноксидазы) и несколько метилированных тиопуринов.

Увеличение токсичности при совместном назначении с аллопуринолом связано с блокадой последним ксантиноксидазы и, соответственно, с накоплением фармакологически активных веществ.

Контроль концентрации меркаптопурина в процессе лечения технически весьма затруднен тем, что после приема средних терапевтических доз его концентрация в плазме редко превышает 1—2 мкг/мл.

Показания

- Острый лимфобластный лейкоз.
- Острый миелолейкоз (в т.ч. острый миелоцитарный лейкоз).
- Обострение хронического миелолейкоза.
- Хронический миелобластный.
- Лимфобластный лейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия).
- Хорионэпителиома матки.
- Ретикулезы.
- Хронический гранулоцитарный лейкоз.

Способ применения и дозы

Для взрослых и детей **п/о** начальная доза — 2,5 мг/кг/сут или 80—100 мг/м², в дальнейшем корректируется в зависимости от эффекта и состояния костномозгового кроветворения, характера и дозировки других цитостатиков, назначаемых в сочетании с меркаптопурином. При хорошей переносимости на протяжении 4 нед и недостаточной выраженности эффекта доза может быть увеличена до 5 мг/кг/сут или 50—100 мг/м². Вся суточная доза может быть назначена одномоментно. **Больным с печеночной** и/или **почечной недостаточностью** дозировку необходимо снизить. В период поддерживающей терапии доза колеблется от 1,5 до 2,5 мг/кг/сут и назначается однократно.

Детям: внутрь, 2,5 мг/кг или 75 мг/м²/сут, однократно или в разделенных дозах.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Ввиду серьезности показаний других абсолютных противопоказаний нет.

Предостережения, контроль терапии

- Во избежание осложнений может применяться только под наблюдением врачей, имеющих опыт в применении цитостатиков.
- Рекомендуется осторожность при манипуляциях с таблетками (например, разделении их пополам) во избежание загрязнения рук или вдыхания препарата.
- Во время лечения ежедневно должны проводиться развернутые анализы крови. Миелосупрессия обратима, если прием препарата прекращен своевременно. После завершения лечения число лейкоцитов и тромбоцитов может продолжать снижаться (отсроченное действие), поэтому при первых признаках чрезмерно большого снижения их количества лечение должно быть временно прекращено.
- Раннее выявление гепатотоксичности обеспечивается регулярным проведением «печеночных» тестов (каждую неделю — в начале терапии, каждый месяц — в период поддерживающей терапии): «печеночные» трансаминазы, ЩФ, билирубин. У больных, ранее имевших заболевания печени или получающих другие потенциально гепатотоксичные ЛС, такие анализы следует проводить чаще. Больные должны быть предупреждены о необходимости немедленно прекратить лечение при появлении желтухи. Эти нарушения обычно обратимы при своевременном прекращении приема меркаптопурина.
- Во время индукции ремиссии, когда происходит быстрый лизис клеток, следует контролировать концентрацию мочевой кислоты в крови и моче во избежание гиперурикемии и/или гиперурикозурии и риска развития мочекислого нефроуролитиаза. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости — аллопуринол и подщелачивание мочи.
- Ввиду того что не существует какого-либо антидота, необходимо тщательно следить за картиной крови и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию и переливание крови.

С осторожностью назначать:

- при угнетении костно-мозгового кроветворения:
  — лейкопения (3 тыс./мкл);
  — тромбоцитопения (менее 100 тыс./мкл);
- при острых вирусных (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковых и бактериальных заболеваниях;
- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при гиперурикемии;
- при подагре или уратном нефроуролитиазе (в т.ч. в анамнезе);
- при беременности (тератогенность, эмбриотоксичность);
- в период лактации (матери, принимающие меркаптопурин, не должны кормить детей грудью).
- в возрасте до 2 лет (для таблетированных форм).

Побочные эффекты

Со стороны органов кроветворения:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- анемия;
- панцитопения (в период активной терапии при остром миелогенном лейкозе у больных часто отмечается период относительной ап-

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 708

лазии костного мозга, при этом важно проводить соответствующее поддерживающее лечение).

Со стороны пищеварительной системы:
- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- гепатонекроз;
- внутрипеченочный холестаз (гепатотоксичность имеет токсико-аллергический генез и чаще возникает при превышении рекомендуемой дозы в 2,5 мг/кг/сут);
- изъязвление слизистой оболочки полости рта;
- реже — изъязвление слизистой оболочки кишечника;
- панкреатит.

Аллергические реакции:
- лекарственная лихорадка;
- редко — кожная сыпь;
- зуд.

Другие эффекты:
- пигментация кожи;
- гиперурикемия;
- нефропатия;
- развитие инфекционных заболеваний вследствие снижения иммунитета (преимущественно клеточного);
- потенциально возможны — мутагенность, канцерогенность.

Передозировка

Симптомы:
- **немедленные** — снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея;
- **отсроченные** — миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения и другие возможные осложнения этих состояний), нарушение функции печени, гастроэнтерит.

Лечение: отмена препарата; гемостимулирующая терапия; постоянный контроль картины периферической крови и костномозгового кроветворения; эффективного антагониста нет; гемодиализ практически неэффективен (токсические эффекты обусловлены в основном внутриклеточно находящимися метаболитами препарата).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ГКС	При одновременном применении повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия)
Живые вирусные вакцины	Может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса. Возможно усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию (особенно урикозурические противоподагрическими препараты — пробенецид, сульфинпиразон, колхицин)	При совместном применении повышается риск развития нефропатии
Непрямые антикоагулянты.	Усиливает действие, повышая тем самым риск развития кровотечений
Препараты, подавляющие костномозговое кроветворение (в т.ч. ко-тримоксазол)	Усиливают выраженность лейкопении и тромбоцитопении
Цитостатики	Усиливают выраженность лейкопении и тромбоцитопении
Азатиоприн	Снижают интенсивность метаболизма меркаптопурина за счет блокады ксантиноксидазы. При одновременном применении повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия)
Аллопуринол	Снижают интенсивность метаболизма меркаптопурина за счет блокады ксантиноксидазы. При назначении одновременно с аллопуринолом применяют только 25—35% от обычной дозы меркаптопурина (снижение интенсивности метаболизма за счет блокады ксантиноксидазы)
Винкристин	Повышают (взаимно) активность и токсичность
Доксорубицин	Значительно увеличивает риск развития гепатотоксичности
Кортикотропин	При одновременном применении повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия)
Метотрексат	Повышают (взаимно) активность и токсичность

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 709

Группы и ЛС	Результат
Хлорамбуцил	При одновременном применении повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия)
Циклоспорин	При одновременном применении повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия)
Циклофосфамид	При одновременном применении повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия)

Синонимы

Меркаптопурин (Россия), Меркаптопурина таблетки 0,05 г (Беларусь, Россия), Пури-нетол (Великобритания)

Метилпреднизолон (Methylprednisolone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска

Табл. 4, 16, 32 мг, 0,1 г
Сусп. д/ин. 40 мг
Сусп. д/ин. в/м 40 мг/мл
Пор. лиоф. д/ин. 8, 20, 40 мг; 0,25; 0,1; 0,125; 0,5; 1 г
Р-р д/ин. 0,1 г
Р-р д/нар. прим. [спиртовой] 0,1%
Мазь 0,1%
Крем 0,1%
Эмульсия 0,1%

Механизм действия

Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз ГКС, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидозависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие, как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-kB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия ГКС связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-kB — IkBa. В зависимости от дозы, эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях.

Основные эффекты

- Противовоспалительный связан с уменьшением выработки простагландинов, стабилизацией лизосомальных мембран.
- Противоаллергический эффект развивается в результате уменьшения числа циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов, базофилов, уменьшения образования антител.
- Антиэкссудативный эффект развивается вследствие уменьшения проницаемости сосудов, вызванной гистамином.
- Противозудный эффект связан с уменьшением высвобождения гистамина и др. из тучных клеток.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро **абсорбируется** из ЖКТ, абсорбция составляет более 70%. Имеет эффект «первого прохождения».

При в/м введении **всасывание** — полное и достаточно быстрое (быстрее всасывается сукцинат, медленнее — ацетат). Всасывание при введении в мышцы бедра более быстрое, чем при введении в ягодичные мышцы. **Биодоступность** при в/м введении — 89%.

Связывается с белками плазмы на 62% (только с альбумином), независимо от введенной дозы. C_{max} после приема внутрь — 1,5 ч, при в/м введении — 0,5—1 ч. C_{max} в плазме после в/в введения в дозе 30 мг/кг достигается в течение 20 мин; в/в капельного введения в дозе 1 г — 20 мкг/мл — в течение 30—60 мин. После в/м введения 40 мг примерно через 2 ч достигается C_{max} в плазме, составляющая 34 мкг/мл. $T_{1/2}$ — 3—4 ч.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, последнее используют в родовой период (за 24 ч до родов) для стимуляции выработки сурфактанта легкими плода. Метаболиты обнаруживаются в материнском молоке.

Метаболизируется преимущественно в печени, метаболиты (11-кето и 20-оксисоединения)

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 710

не обладают гормональной активностью и **выводятся** преимущественно почками (около 85% введенной дозы обнаруживается в течение 24 ч в моче и около 10% — в кале). При хронической почечной недостаточности **выведение** не меняется.

Показания

- Системные заболевания соединительной ткани (обострение или поддерживающая терапия): СКВ, острая ревматическая лихорадка, дерматомиозит (полимиозит); системные некротизирующие васкулиты.
- Аллергические реакции (тяжелого течения): крапивница, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная экзантема, поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма тяжелого течения, сывороточная болезнь, анафилактический шок, анафилактоидные реакции; атопический дерматит.
- Контактный дерматит (с поражением большой поверхности кожи).
- Гранулематозные заболевания кожи.
- Кожные заболевания: пузырчатка.
- Буллезный герпетиформный дерматит.
- Синдром Стивенса—Джонсона.
- Эксфолиативный дерматит.
- Микозы.
- Псориаз.
- Себорейный дерматит.
- Интерстициальные заболевания легких (острый альвеолит, фиброз легких, саркоидоз II—III ст.).
- Легочный туберкулез.
- Аспирационная пневмония.
- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.
- Локальный энтерит.
- Гепатит.
- Аутоиммунные заболевания почек и печени.
- Острый подагрический артрит.
- Посттравматический остеоартрит.
- Ревматоидный артрит.
- Ювенильный хронический артрит.
- Синдром Стилла у взрослых.
- Остеоартроз.
- Бурсит.
- Острый неспецифический тендосиновит.
- Псориатический артрит.
- Анкилозирующий спондилит.
- Синовит при остеоартрозе, эпикондилит.
- Острый лимфатический и миелоидный лейкозы.
- Агранулоцитоз.
- Панмиелопатия.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура взрослых (только в/в).
- Вторичная тромбоцитопения у взрослых.
- Эритробластопения (эритроцитарная анемия).
- Врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.
- Лимфома.
- Миелома.
- Рассеянный склероз.
- Миастения.
- Туберкулезный менингит (с соответствующей химиотерапией).
- Глазные болезни: герпес, воспаление переднего сегмента, диффузный увеит и хориоидит, симпатическая офтальмия, кератит, хориоретинит, неврит зрительного нерва, ирит и иридоциклит.
- Паллиативное лечение в составе комбинированной терапии — лейкоз, лимфома; аллергические заболевания глаз (аллергические язвы роговицы, аллергический конъюнктивит); респираторные заболевания: бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся другой терапии); рак легкого (в комбинации с цитостатиками); пересадка органов; отек мозга вследствие опухоли, связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы.
- Шок вследствие надпочечниковой недостаточности.
- Шок (ожоговый, травматический, кардиогенный).
- Гиперкальциемия, связанная с раковым процессом.
- Тошнота и рвота при проведении цитостатической терапии.

Показания для местного введения или инфильтрация (для введения в синовиальную жидкость или мягкие ткани (депо-форма):

В качестве вспомогательной терапии:

- в остром периоде синовита;
- ревматоидного артрита (моно-, олигоартрит);
- подагрического артрита;
- эпикондилита;
- неспецифического тендосиновита;
- посттравматического остеоартроза;
- артроза;
- периартрита;
- спондилита;
- тендовагинита;
- при неврите;
- невралгии (особенно, ишиалгия, брахиалгия, люмбаго);
- при язвенном колите — в клизмах.

Показания для введения в патологические очаги (депо-форма):

- келоидные рубцы;
- локализованные гипертрофические, инфильтративные и воспалительные очаги при красном плоском лишае, псориатических бляшках, кольцевидных гранулемах, атопическом дерматите, дискоидной красной волчанке, диабетическом липоидном некробиозе, гнездной алопеции; кистозные опухоли апоневроза или сухожилия.

Показания для применения метилпреднизолона ацепоната:

- экзема всех видов (обыкновенная, себорейная, дисгидротическая, монетовидная, детская);
- контактный дерматит;
- атопический дерматит.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 711

Способ применения и дозы

В/м — по 4—60 мг 1 р/сут. **Внутрь** по 4—80 мг 1 р/сут. **В/сус.** 4—8 мг 1 р/сут (производится только депо-формой метилпреднизолона). **Ректально**: 40—120 мг 1 р/сут в виде клизм — р-р смешивают со 100 мл физиологического р-ра для улучшения всасывания в сигмовидной и нисходящей кишке. **Максимальная разовая доза** — 100 мг. **Максимальная суточная доза** — 250 мг

Местно: наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 1 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Недоношенные дети.
- Для кратковременного лечения высокими дозами по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют.

Для местного применения:

- туберкулез или сифилитические процессы на коже;
- вирусная инфекция;
- розовые угри;
- периоральный дерматит.

Предостережения, контроль терапии

Метилпреднизолон рекомендуется вводить отдельно от других ЛС (в/в болюсно либо через другие капельные системы, как второй раствор), т.к. он образует нерастворимые соединения.

Во время лечения следует:

- избегать проведения вакцинации из-за возможного снижения иммунного ответа;
- при активном туберкулезном процессе применять лишь в сочетании с соответствующей противотуберкулезной терапией;
- учитывать, что метилпреднизолон неэффективен при септическом шоке (возможно повышение летальности) и вследствие слабого минералокортикоидного эффекта не используется для заместительной терапии при болезни Аддисона;
- при проведении инъекции новорожденному, и особенно недоношенному ребенку, использовать в качестве растворителя дистиллированную воду;
- соблюдать особую осторожность при введении пациентам с тяжелой артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью (необходим мониторинг ЭКГ и АД);
- у пациентов с сахарным диабетом контролировать уровень глюкозы в крови;
- проводить рентгенологический контроль за костно-суставной системой (снимки позвоночника, кисти);
- метилпреднизолон вызывает лейкоцитурию, что может иметь диагностическое значение для выявления скрытой лейкоцитурии при заболеваниях почек и мочевыводящих путей;
- при стрессах увеличить дозы;
- при несоблюдении правил приема учитывать возможность развития синдрома «отмены»;
- не вводить глубоко внутрикожно, а депо-формы — нерекомендованными способами (например, в/в);
- при местном применении избегать попадания препарата в глаза, а также избегать физиотерапевтических процедур.

С осторожностью назначать:

- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, кишечном анастомозе (в ближайшем анамнезе), неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите;
- при сахарном диабете, нарушении толерантности к углеводам, гиперлипидемии;
- при миастении, остеопорозе;
- при гипо- или гипертиреозе;
- при психических заболеваниях (в анамнезе);
- при простом, опоясывающем герпесе (виремическая фаза), ветряной оспе, кори; в период за 8 нед до вакцинации и 2 нед после;
- при амебиазе, стронгилоидозе, системном микозе;
- при активном, латентном туберкулезе, СПИДе;
- при хронической сердечной недостаточности, АГ;
- при тяжелом нарушении функции печени (особенно сопровождающемся гипоальбуминемией) или почек;
- при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита);
- при лимфоме после прививки БЦЖ;
- открыто — и закрытоугольной глаукоме;
- беременности;
- кормлении грудью;
- внутрисуставном применении с искусственным суставом, нарушениях свертывающей системы крови, внутрисуставном переломе, периартикулярном инфекционном процессе (в т.ч. в анамнезе);
- для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с амнионитом, при маточном кровотечении, инфекционных заболеваниях матери, плацентарной недостаточности, преждевременном разрыве оболочки плодного пузыря;
- при беременности (I триместр).

Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- «стероидная» язва;
- панкреатит;
- язвенный эзофагит;
- вздутие живота.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 712

- повышение внутричерепного давления;
- псевдоопухоль мозжечка;
- изменения психики (бессонница, эйфория, депрессия, психоз);
- судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- гипокалиемия (слабо выраженная);
- изменения на ЭКГ;
- метаболический алкалоз;
- сердечная недостаточность;
- повышение АД;
- тромбоз.

Со стороны эндокринной системы:
- синдром Иценко—Кушинга — нарушение распределения жира (лунообразное лицо, ожирение верхней половины тела);
- аменорея (у женщин);
- стрии;
- надпочечниковая недостаточность;
- снижение толерантности к глюкозе;
- «стероидный» диабет;
- гирсутизм.

Со стороны обмена веществ:
- отрицательный азотный баланс из-за катаболизма белков.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- гипокальциемия;
- остеопороз;
- миопатия;
- атрофия скелетной мускулатуры;
- миастения;
- похудение (особенно при совместном применении антиметаболитов);
- замедление роста детей (преждевременное закрытие ядер окостенения);
- патологические переломы;
- разрыв сухожилий;
- асептический некроз головки плечевой и бедренной кости;
- артропатия по типу Шарко.

Со стороны органа зрения:
- повышение внутриглазного давления с риском повреждения зрительного нерва;
- задняя субкапсулярная катаракта;
- трофические изменения роговицы;
- экзофтальм.

Со стороны кожи и ее производных:
- петехии;
- экхимоз;
- стероидные угри;
- атрофия кожи;
- стрии;
- пиодермия;
- кандидозы;
- гипо- и гиперпигментация;
- замедление процессов регенерации;
- телеангиоэктазии;
- периоральный дерматит;
- гипертрихоз.

Аллергические реакции:
- крапивница;
- анафилактический шок;
- бронхоспазм.

Другие эффекты:
- обострение инфекций (в т.ч. протекавших латентно; появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация);
- повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- отеки;
- синдром «отмены».

Передозировка

Симптомы: отеки, гипертензия, протеинурия, снижение объема фильтрации, аритмии, гипокалиемия, кардиопатия.

Лечение: прием антацидов, форсированный диурез; введение хлорида калия. В остальном — симптоматическое; при депрессии и психозах — снижение дозы или отмена препарата и назначение фенотиазиновых препаратов или солей лития (трициклические антидепрессанты не рекомендуются).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
АКТГ	Усиление действия метилпреднизолона
Антациды	Снижение всасывания метилпреднизолона при одновременном назначении антацидов
Антитиреоидные ЛС	Снижение клиренса метилпреднизолона при гипо- или повышение при гипертиреозе (дозу метилпреднизолона подбирают на основании результатов функциональных тестов)
Барбитураты	Снижение терапевтической эффективности
Вакцины живые	Снижение эффективности вакцин (живые вакцины на фоне метилпреднизолона могут спровоцировать заболевание)
Гипогликемические ЛС	Снижение действия гипогликемических ЛС
ГКС	Повышение риска развития гипокалиемии
Ингибиторы карбоангидразы	Повышение риска развития гипокалиемии
Ингибиторы функции коры надпочечников	При одновременном назначении необходимо повышение доз метилпреднизолона

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 713

Группы и ЛС	Результат
Натрийсодержащие ЛС	Повышение риска развития отеков и повышения АД
НПВС	Повышение опасности развития ульцерации ЖКТ и кровотечения
Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы	Увеличение клиренса, повышение $T_{1/2}$, усиление терапевтических и токсических эффектов метилпреднизолона
Производные кумарина	Усиление антикоагулянтного действия
Сердечные гликозиды	Повышение риска возникновения аритмий
Тиазидные диуретики	Повышение риска развития гипокалиемии
Тиреоидные гормоны	Снижение клиренса метилпреднизолона при гипо- или повышение при гипертиреозе (дозу метилпреднизолона подбирают на основании результатов функциональных тестов)
Амфотерицин В	Повышение риска развития гипокалиемии
Ацетилсалициловая кислота	Ускорение выведения ацетилсалициловой кислоты, снижение ее уровня в крови (при отмене метилпреднизолона уровень салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений)
Изониозид	Увеличение метаболизма изониозида, особенно у медленных ацетилаторов, снижение плазменных концентраций ЛС
Индометацин	Увеличение риска развития побочных эффектов метилпреднизолона за счет вытеснения его из связи с альбуминами
Кетоконазол	Снижение клиренса метилпреднизолона и увеличение токсичности
Мекселитин	Увеличение метаболизма мекселитина, особенно у медленных ацетилаторов, снижение плазменных концентраций ЛС
Митотан	При одновременном назначении необходимо повышение доз метилпреднизолона
Паратгормон	Препятствуют остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном
Парацетамол	Повышение риска развития гепатотоксичности за счет индукции печеночных ферментов и образования токсичного метаболита парацетамола
Рифампицин	Снижение терапевтического действия
Соматотропин	Снижение эффективности соматотропина при одновременном назначении с высокими дозами метилпреднизолона
Теофиллин	Снижение терапевтического действия
Фенитоин	Снижение терапевтического действия
Эргокальциферол	Препятствуют остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном
Этанол	Повышение опасности развития ульцерации ЖКТ и кровотечения

Синонимы
Депо-Медрол (Бельгия), Депо-Медрол (США), Медрол (Бельгия), Метилпреднизолон Софарма (Болгария), Метипред (Финляндия), Солу-Медрол (США)

Метотрексат (Methotrexate)

Антиметаболиты

Форма выпуска
Табл. 2,5; 5; 10 мг
Пор. лиоф. д/ин. 5, 20, 50, 100, 500, 1000 мг
Р-р д/ин. 2,5; 5; 10; 25; 50; 100 мг/мл

Механизм действия
Противоопухолевое, цитостатическое ЛС группы антиметаболитов, ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглютамилированию с образованием метаболитов, которые имеют важное значение в реали-

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 714

зации биологической активности метотрексата. Эти метаболиты (в отличие от «нативного» метотрексата) оказывают ингибиторное действие не только на ДГФ, но на «дистальные» фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу. Предполагается, что именно это позволяет объяснить терапевтическую эффективность низких доз метотрексата, недостаточных для полного подавления активности ДГФ. Ингибиция ДГФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении сверхвысоких доз (> 1000 мг/м²), составляет основу антипролиферативного действия ЛС, имеющего важное значение при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. При использовании низких доз метотрексата ингибиция ДГФ, вероятно, имеет меньшее значение, а клиническая эффективность связана с действием его глютаминированных производных. Поскольку метаболизм метотрексата завершается в течение 24 ч, большая часть принимаемого 1 р/нед МТ находится внутри клеток в форме полиглютаминированных производных. Последние особенно активны в отношении ингибиции тимидилатсинтетазы и особенно АИКАР, рибозидный компонент которой обладает способностью ингибировать с-аденозинмонофосфат дезаминазу и S-аденозил-гомоцистеин гидролазу. Индуцированное метотрексатом внутриклеточное накопление АИКАР ведет к высвобождению аденозина, который в свою очередь проявляет антивоспалительную активность. Это позволяют рассматривать метотрексат (по крайней мере, при использовании его в низких дозах), не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как противовоспалительное ЛС.

Другой механизм действия метотрексата связан с влиянием на синтез полиаминов, а именно подавлением внутриклеточной регенерации метионина из гомоцистеина, которые принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях.

Фармакокинетика

Абсорбция при пероральном приеме зависит от дозы: при приеме 30 мг/м² всасывается хорошо, средняя **биодоступность** — 50%. Всасывание снижается при приеме в дозах, превышающих 80 мг/м² (возможно, вследствие насыщения). У детей с лейкемией абсорбция колеблется от 23 до 95%. C_{max} составляет 1—2 ч при п/о и 30—60 мин — в/м введении. Пища замедляет всасывание и снижает C_{max}. **Связывается** с белками плазмы примерно на 50%. **Объем распределения** — 0,18 л/кг. При приеме в терапевтических дозах независимо от пути введения практически не проникает через ГЭБ (после интратекального введения в спинномозговую жидкость достигаются высокие концентрации). Проникает в грудное молоко.

После п/о введения частично **метаболизируется** кишечной флорой, основная часть — в печени (вне зависимости от пути введения) с образованием фармакологически активной полиглютаминовой формы, ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. $T_{1/2}$ у пациентов, получающих менее 30 мг/м² ЛС, в начальной фазе составляет 2—4 ч, а в конечной, более продолжительной, — 3—10 ч при использовании малых доз и 8—15 ч — больших. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения ЛС могут быть значительно пролонгированы.

Выводится преимущественно почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (при в/в введении 80—90% выводится в течение 24 ч), с желчью выводится до 10% (с последующей реабсорбцией в кишечнике). У пациентов с нарушением функции почек, выраженным асцитом или транссудатом выведение значительно замедляется. При повторном введении накапливается в тканях в виде метаболитов, обнаруживается внутриклеточно в течение 7 и более дней после однократного приема ЛС.

У пациентов с ревматоидным артритом метотрексат интенсивно накапливается в синовиальной ткани, что является одной из важных причин его высокой эффективности именно при данном заболевании. Метотрексат не оказывает значимого токсического действия клетки суставного хряща *in vitro* и *in vivo*.

Показания

- Ревматоидный артрит (в т.ч. синдром Фелти).
- Ювенильный хронический артрит.
- Спондилоартропатии.
- Идиопатические воспалительные миопатии.
- Системная склеродермия.
- Синдром Шегрена.
- Системная красная волчанка.
- Системные васкулиты.
- Лимфо- и миелобластный лейкоз.
- Нейролейкоз.
- Миеломная болезнь.
- Трофобластические опухоли (хорионэпителиома матки, пузырный занос, в т.ч. деструирующий).
- Рак пищевода.
- Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак головы и шеи.
- Рак мочевого пузыря, рак почки, рак мочеточников, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак вульвы, рак яичника, рак яичка, рак полового члена.
- Рак легкого.
- Рак печени.
- Рак молочной железы.
- Ходжкинская и неходжкинские лимфомы (в т.ч. лимфома Беркитта).
- Грибовидный микоз (местное лечение).
- Неметастатическая остеогенная саркома.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 715

- Стероидозависимая бронхиальная астма (при противопоказании ГКС).
- Болезнь Крона, хронический неспецифический язвенный колит.
- Красный плоский лишай, псориаз, синдром Рейтера, синдром Сезари.
- Рассеянный склероз.

Способ применения и дозы

В/в по 20 мг 1 р/сут (капельно). **В/м** по 20 мг 1 р/сут. **Интралюмбально**: по 5—10 мг 1 р/сут.

При псориазе внутрь по 2,5—5 мг внутрь 2—3 р/сут 1 р/нед или 2,5 мг 3—4 р/сут курсами по 5—7 дней и 3-дневными перерывами. **При ревматоидном артрите** 5—15 мг внутрь с интервалами между приемами отдельных доз 12—24 ч 1 р/нед. **Курс лечения** — 18 мес.

Максимальная разовая доза — 30 мг. **Максимальная суточная доза** — 30 мг. **Средняя суточная доза у детей** — 3—15 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Иммунодефицит (в т.ч. СПИД).
- Анемия (в т.ч. гипо- и апластическая), лейкопения, тромбоцитопения, лейкоз с геморрагическим синдромом.
- Угнетение функции костного мозга.
- Асцит, выпот в плевральную полость.
- Алкогольный гепатит.
- Гепатит В и С, ветряная оспа (в т.ч. недавно перенесенная), опоясывающий лишай и другие инфекционные заболевания.
- Стоматит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Беременность (возможна гибель плода или появление врожденных уродств).
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

Метотрексат является цитотоксическим ЛС, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность.

Во время лечения следует:

- для своевременного выявления симптомов интоксикации контролировать состояние периферической крови (количество лейкоцитов и тромбоцитов: сначала через день, потом каждые 3—5 дней в течение 1-го месяца, затем 1 раз в 7—10 дней, в период ремиссии — 1 раз в 1—2 нед), активность «печеночных» трансаминаз, функцию почек, периодически проводить рентгеноскопию органов грудной клетки;
- проводить контроль за состоянием костномозгового кроветворения (до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса);
- при развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом прервать вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника (возможна гибель пациента);
- отказаться от длительных солнечных облучений или злоупотребления лампой УФО (возможна реакция фотосенсибилизации);
- использовать надежные контрацептивы (зачатия необходимо избегать, когда один из партнеров принимал метотрексат, мужчины — 3 мес после лечения, женщины — не менее 1 овуляционного цикла);
- отказаться от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 мес до 1 года после приема ЛС; другим членам семьи пациента, проживающим с ним, — от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот);
- учитывать, что у пациентов с нарушенной функцией печени $T_{1/2}$ метотрексата увеличен, в связи с чем необходимо снижение дозы;
- учитывать, что метотрексат потенциально может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности (в т.ч. к фиброзу и циррозу печени). Хроническая гепатотоксичность обычно развивается после длительного применения метотрексата (обычно в течение 2 или более лет) или достижения общей кумулятивной дозы не менее 1,5 г (возможен неблагоприятный исход). Гепатотоксический эффект может быть также обусловлен отягощенным сопутствующим анамнезом (алкоголизм, ожирение, сахарный диабет) и старческим возрастом.

Для объективизации функции печени наряду с биохимическими параметрами рекомендуется проведение биопсии печени перед началом или через 2—4 мес после начала лечения; при общей кумулятивной дозе 1,5 г и после каждых дополнительных 1—1,5 г. При умеренном фиброзе печени или любой степени цирроза терапию метотрексатом отменяют; при фиброзе легкой формы обычно рекомендуют повторную биопсию через 6 мес. Во время первоначальной терапии незначительные гистологические изменения печени (незначительные портальное воспаление и жировые изменения) не являются основанием для отказа или прекращения лечения, но указывает на необходимость соблюдения осторожности при применении ЛС.

После завершения курса лечения метотрексатом для уменьшения его токсичности рекомендуется применение кальция фолината.

С осторожностью назначать:

- при обезвоживании;
- при непроходимости ЖКТ, пептических язвах, язвенном колите;
- при подагре или наличие почечных конкрементов (ураты) в анамнезе;

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 716

- при ранее проводившейся лучевой или химиотерапии;
- при общей слабости;
- при умеренной печеночной и почечной недостаточности;
- при асците, плеврите;
- при умеренной супрессии костномозгового кроветворения;
- при заболеваниях легких;
- лицам пожилого возраста;
- лицам, употребляющим алкоголь;
- при сахарном диабете;
- при ожирении;
- на фоне антикоагулянтной терапии.

Побочные эффекты

Аллергические реакции:
- лихорадка;
- озноб;
- сыпь;
- крапивница;
- анафилаксия.

Со стороны пищеварительной системы:
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- язвенный стоматит;
- гингивит;
- глоссит;
- фарингит;
- редко — энтерит;
- диарея;
- эрозивно-язвенные поражения и кровотечение из ЖКТ;
- мелена, в отдельных случаях (при длительном ежедневном применении) — нарушение функции печени;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- перипортальный фиброз и цирроз печени;
- некроз печени;
- жировая атрофия печени;
- панкреатит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;
- спутанность сознания;
- судороги;
- кома;
- после интратекального введения — острый химический арахноидит (головная боль, головокружение, боль в спине, лихорадка, ригидность затылочных мышц), подострая миелопатия (парапарез или параплегия), хроническая лейкоэнцефалопатия (спутанность сознания, раздражительность, сонливость, атаксия, деменция, судороги, кома).

Со стороны мочевыделительной системы:
- цистит;
- нефропатия;
- нарушение функции почек (азотемия, гематурия, гиперурикемия).

Со стороны половой системы:
- нарушения овогенеза и сперматогенеза;
- олигоспермия;
- дисменорея;
- бесплодие;
- выкидыш;
- аномалии развития плода.

Со стороны кожи и ее производных:
- кожная эритема и/или сыпь;
- алопеция (редко);
- фурункулез;
- депигментация или гиперпигментация;
- угри;
- шелушение кожи;
- образование волдырей;
- фолликулит;
- фотосенсибилизация;
- геморрагии на коже и слизистых оболочках;
- обострение радиационного дерматита и фотоэритемы.

Со стороны органа зрения:
- конъюнктивит;
- избыточное слезотечение;
- катаракта;
- светобоязнь;
- корковая слепота (при высоких дозах);
- нарушение зрения.

Со стороны дыхательной системы:
- редко — пневмония;
- фиброз легких;
- интерстициальный пневмонит;
- обострение легочных инфекций.

Со стороны системы крови:
- миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- мегалобластный эритропоэз;
- макроцитоз;
- гемолитическая анемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- остеопороз.

Другие эффекты:
- снижение устойчивости к инфекционным заболеваниям;
- васкулит.

Передозировка

Симптомы: специфические симптомы отсутствуют. Передозировку диагностируют по концентрации метотрексата в плазме. В норме концентрация через 24 ч — 10 мкМ, а через 48 и 72 ч — 1 и 0,2 мкМ соответственно.

Лечение: в/в введение жидкости из расчета не менее 3 л/м^2/сут и р-ра гидрокарбоната натрия до повышения показателя pH мочи не ниже 7. Лейковорин вводится в/в в дозе по 150 мг каждые 3 ч до снижения концентрации метотрексата в плазме крови до 1 мкМ, в дальнейшем в дозе по 15 мг каждые 3 ч до значений содержания препарата в плазме не выше 0,05 мкМ.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 717

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики (пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол)	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Антибиотики, плохо всасывающиеся в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол)	Снижение абсорбции метотрексата и нарушение его метаболизма вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника
Вакцины живые	Ослабление иммунного ответа на вакцинацию
Гиполипидемические ЛС	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
ГКС	Уменьшение эффекта метотрексата
Динитрогена оксид (анестезия)	Повышение риска развития непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита
Непрямые антикоагулянты	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
НПВС	Увеличение концентрации и замедление элиминации на фоне высоких доз метотрексата, повышение риска смертельного исхода от тяжелой гематологической и желудочно-кишечной интоксикации (возможно снижение секреции метотрексата в почечных канальцах)
Поливитаминные ЛС, содержащие фолиевую кислоту или ее производные	Снижение эффективности терапии метотрексатом
ПУВА-терапия (метоксален и УФО)	У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение в комбинации с метотрексатом, был выявлен рак кожи
Радиотерапия	Увеличение риска развития некроза мягких тканей
Ретиноиды	Повышение риска развития гепатотоксичности
Салицилаты	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Сульфаниламиды	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Фолатсодержащие ЛС	Уменьшение терапевтического действия и ослабление токсического эффекта на костный мозг метотрексата
L-аспарагиназа	Проявление антагонистического эффекта метотрексата
Азатиоприн	Повышение риска развития гепатотоксичности
Аминобензойная кислота	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Амиодарон	Повышение риска развития изъязвления кожи
Кофеин	Уменьшение эффекта метотрексата
Пириметамин	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Сульфасалазин	Повышение риска развития гепатотоксичности
Сульфонилмочевина	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Теофилин	Снижение клиренса теофилина
Триметоприм	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Фенилбутазон	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Фенитоин	Усиление токсичности (вплоть до летального исхода)
Циклоспорин	Увеличение токсичности метотрексата

Синонимы

Метотрексат (Россия), Метотрексат Лахема (Чешская Республика), Метотрексат-ЛЭНС (Россия), Метотрексат-Эбеве (Австрия)

Метронидазол (Metronidazole)

Другие синтетические антибактериальные ЛС

Форма выпуска

Р-р д/ин. 500 мг
Р-р д/инф. 500 мг
Табл. 200, 250, 400 мг

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 718

Супп. ваг. 100 мг
Гель д/нар. прим. 1%
Сусп. оральн. 200 мг/5 мл

Механизм действия

Нитрогруппа молекулы, являющаяся акцептором электронов, встраивается вдыхательную 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.

Основные эффекты

Оказывает антибактериальное, противопротозойное (трихомонацидное), противоязвенное действие.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро **всасывается** после приема внутрь, **биодоступность** около 100%; C_{max} достигается через 1—2 ч и составляет в зависимости от дозы от 6 до 40 мг/л; связывается с белками плазмы до 20%. **Проникает** в ткани и жидкости организма, проходит гистогематические барьеры, обеспечивает терапевтические концентрации в ликворе и ткани мозга, **проникает** в грудное молоко. Медленно выводится из организма: $T_{1/2}$ — 6—10 ч. При повторных введениях кумулирует. **Биотрансформируется** в печени с образованием двух метаболитов, из которых один (2-гидрокси-метилметронидазол) обладает таким же антимикробным спектром, как метронидазол, но несколько уступает ему по степени активности; этот метаболит действует синергидно с метронидазолом, повышая его антимикробный эффект. Метронидазол и его метаболиты **выводятся** в основном путем почечной экскреции до 60—80%, причем около 20% составляет неизмененный метронидазол; от 6 до 15% выводится с желчью и фекалиями.

Показания

- Заболевания, вызванные анаэробными бактериями, в т.ч. при смешанной аэробно-анаэробной инфекции (в комбинации с цефалоспоринами или фторхинолонами).
- Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы.
- Инфекция мягких тканей, костей, суставов, инфекция полости рта, околозубных тканей.
- Гинекологические инфекции: эндометрит, тубоовариальный абсцесс.
- Инфекции ЦНС: абсцесс мозга, менингит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- Псевдомембранозный колит.
- Бактериальные вагинозы.
- Инфекции, вызванные простейшими:
  — трихомониаз;
  — амебная дизентерия — кишечная и главным образом — внекишечная генерализованная форма инфекции, включая амебный абсцесс печени и мозга;
  — лямблиоз;
  — балатидиаз.
- Комбинированная терапия инфекции, вызванной *H. pylori*.

Дополнительные показания:

- драгункулез (ришта — возбудитель *Dracunculus medinensis*) для уменьшения воспалительной реакции вокруг образующихся язв;
- как радиосенсибилизирующее средство, парентерально, в высоких дозах по специальной методике при лучевой терапии опухолей; используется растворимая форма в виде гемисукцината метронидазола.

Профилактика:

- анаэробной инфекции при хирургических вмешательствах;
- трихомонадной инфекции (у половых партнеров).

Для наружного и местного применения:

- розацеа;
- вульгарные угри;
- бактериальные вагинозы;
- длительно не заживающие раны;
- трофические язвы.

Способ применения и дозы

Внутрь принимают во время или после еды (или запивая молоком), не разжевывая.

Детям для приема **внутрь** ЛС назначают в следующих дозах: в возрасте 1—3 лет — $^1/_4$ дозы взрослого, в возрасте 3—7 лет — $^1/_3$ дозы взрослого, 7—10 лет — $^1/_2$ дозы взрослого.

ЛС в форме таблеток при трихомониазе назначают детям в возрасте 2—5 лет — 250 мг/сут; 5—10 лет — 250—375 мг/сут, старше 10 лет — 500 мг/сут. Суточную дозу следует разделить на 2 приема. Курс лечения — 10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте до 1 года — по 125 мг/сут, 2—4 лет — по 250 мг/сут, 5—8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг.

ЛС в форме суспензии для приема внутрь назначают при анаэробных бактериальных инфекциях детям в дозе 7 мг/кг каждые 8 ч, курс лечения — 7—10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте 2—5 лет — 200 мг/сут, 5—10 лет — 300 мг/сут, 10—15 лет — 400 мг/сут. Продолжительность лечения лямблиоза — 5 дней. Курс лечения можно повторить через 10—15 дней.

Детям в возрасте до 12 лет при гнойно-септических заболеваниях вводят в/в капельно в разовой дозе 7,5 мг/кг по той же схеме, что и взрослым.

Вводят **в/в** капельно, длительность инфузии 30—40 мин.

При **наружном применении** крем или гель наносят на предварительно очищенную кожу тон-

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 719

ким слоем. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать.

Интравагинально применяют в виде интравагинальных свечей или таблеток одновременно с приемом внутрь. Во время курса лечения следует избегать половых контактов.

Режим дозирования при нарушении функции почек:

- при выраженных нарушениях функции почек (КК < 10 мл/мин) суточную дозу для приема внутрь следует уменьшить в 2 раза;
- при **в/в** введении пациентам с хронической почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза — не более 1 г, кратность введения — 2 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к производным нитроимидазола.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Нарушения функции печени.
- Беременность (I триместр).
- Период грудного вскармливания.

Предостережения, контроль терапии

- Применение при беременности допустимо по жизненным показаниям во II и III семестрах при отсутствии более безопасных альтернативных средств.
- При применении у детей раннего возраста учитывать возможное увеличение периода полувыведения у новорожденных до 1 сут и более.
- При нарушении метаболической функции печени учитывать снижение метаболизма метронидазола, увеличение концентрации ЛС в крови выше терапевтических и риск нежелательных реакций в связи с передозировкой.
- При смешанной аэробно-анаэробной инфекции и комбинированном применении с фторхинолонами контролировать возможные нежелательные реакции со стороны ЦНС (в клинических наблюдениях не отмечены).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диарея;
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- кишечная колика;
- запоры;
- «металлический» привкус во рту;
- сухость во рту;
- глоссит;
- стоматит;
- панкреатит.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- нарушение координации движений;
- атаксия;
- спутанность сознания;
- раздражительность;
- депрессия;
- повышенная возбудимость;
- слабость;
- бессонница;
- головная боль;
- судороги;
- галлюцинации;
- периферическая нейропатия.

Со стороны мочевыводящей системы:

- дизурия;
- цистит;
- полиурия;
- недержание мочи;
- кандидоз;
- окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Аллергические реакции:

- крапивница;
- кожная сыпь;
- гиперемия кожи;
- заложенность носа;
- лихорадка;
- артралгии;
- слезотечение.

Местные реакции:

- в месте в/в введения — тромбофлебит (боль, покраснение или отечность);
- при интравагинальном введении — ощущение жжения или раздражение полового члена у полового партнера;
- ощущение жжения или учащенное мочеиспускание;
- вульвит (зуд, жгучая боль или гиперемия слизистой оболочки в области наружных половых органов).

Другие эффекты:

- нейтропения;
- лейкопения;
- уплощение зубца Т на ЭКГ;
- после окончания отмены ЛС — развитие кандидоза влагалища.

Передозировка

Симптомы: при приеме внутрь или в/в введении тошнота, рвота, анорексия.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Метронидазол для в/в введения не рекомендуется смешивать с другими ЛС.

Группы и ЛС	Результат
ЛС, индуцирующие ферменты микросомального окисления в печени	Повышение элиминации метронидазола и уменьшение его концентрации в плазме крови

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 720

Группы и ЛС	Результат
Препараты лития (векуроний)	Повышение концентрации лития в плазме крови и развитие симптомов интоксикации
Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	Усиление действия варфарина и других непрямых антикоагулянтов[1]
Дисульфирам	Возможно развитие неврологических симптомов[2]
Циметидин	Торможение метаболизма метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений
Этанол	Непереносимость этанола (подобно дисульфираму)[3]

[1] При всех способах применения метронидазола.
[2] Не следует назначать метронидазол пациентам, которые принимали дисульфирам в течение последних 2 нед.
[3] При всех способах применения метронидазола.

Синонимы
Акваметро (Индия), Апо-Метронидазол (Канада), Клион (Венгрия), Медазол (Хорватия), Метрогил (Индия), Метролакэр (Индия), Метронидазол Ватхэм (Россия), Метронидазол Никомед (Дания), Метронидазол-Русфар (Россия), Метронидазол-ТАТ (Россия), Метронидазол-Тева (Израиль), Розамет (Хорватия), Росекс (Франция), Трихазол (Индия), Трихоброл (Россия), Трихопол (Россия), Флагил (Индия), Эфлоран (Словения)

Мирамистин (Myramistin)
ЗАО «ИНФАМЕД» (Россия)

Бензилдиметил-миристоиламинопропиламмония хлорида моногидрат
Антисептические ЛС

Форма выпуска
Р-р д/мест. прим. 0,01%
Мазь 0,5%

Механизм действия
Обладает выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Действует на возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, а также на вирусы герпеса, иммунодефицита человека и др. Оказывает противогрибковое действие (некоторые аскомицеты, дрожжевые грибы и другие патогенные грибы, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам).

Эффективно предотвращает инфицирование ран и ожогов, активизируя процессы регенерации. Обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, способствуя формированию сухого струпа.

Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию.

Не обладает местно раздражающим, мутагенным, канцерогенным, эмбриотоксическим действием и аллергизирующими свойствами.

При местном применении мирамистин не обладает способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки.

Показания
- Хирургия и травматология — профилактика нагноений и лечение гнойных ран и гнойно-воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата.
- Акушерство-гинекология — профилактика и лечение нагноений послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовые инфекции, воспалительные заболевания (вульвовагинит, эндометрит).
- Комбустиология — лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, подготовка ожоговых ран к дерматопластике.
- Дерматология, венерология — лечение кандидозов кожи и слизистых, микозов стоп и крупных складок. Профилактика заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз).
- Урология — комплексное лечение острых и хронических уретритов и уретропростатитов специфической (хламидиоз, трихомоноз, гонорея) и неспецифической природы.
- Стоматология — лечение периодонтитов, стоматитов, гигиеническая обработка съемных протезов.
- Оториноларингология — комплексное лечение острых и хронических гайморитов, тонзиллитов, ларингитов.

Способ применения и дозы
Хирургия, травматология, комбустиология — с профилактической и лечебной целью 0,01% р-ром орошают поверхность ран и ожогов, тампонируют раны и свищевые ходы, накладывают марлевые салфетки. Процедуру повторяют 2—3 р/сут в течение 3—5 дней. Высокоэффективен метод активного дренирования ран и полостей (около 1 л/сут).

Акушерство-гинекология — для профилактики послеродовой инфекции — влагалищные орошения за 5—7 дней до родов, при родах после каждого влагалищного исследования и после родов. При родоразрешении путем кесарева сечения перед операцией обрабатывают влагалище, во время операции — полость матки и разрез на ней, а после — вводят во влагалище тампоны.

_1.qxd 04.02.05 16:28 Page 721

При воспалительных заболеваниях женских половых органов — интравагинальное введение тампонов, а также органный электрофорез в течение 2 нед.

Венерология — для профилактики не позже 2 ч после полового акта препарат вводится в мочеиспускательный канал (около 2 мл), а женщинам и во влагалище (5—10 мл) на 2—3 мин. Препаратом обрабатывают кожу бедер, лобка, половых органов.

Урология — в комплексном лечении уретритов и уретропростатитов впрыскивание в уретру 2—3 мл р-ра 1—2 р/сут через день в течение 10 дней.

Противопоказания
- Непереносимость препарата.

Побочные эффекты
- Местно может возникнуть кратковременно (15—20 с) чувство легкого жжения.
- Аллергические реакции.

Регистрационные удостоверения:
Р № 001926/01-2002 от 29.11.2002 (р-р)
П № 013144/01-2001 от 06.07.2001 (мазь)

Мупироцин (Mupirocin)

Антимикробные ЛС разных групп

Форма выпуска
Мазь 2%
Мазь интраназ. 2%

Механизм действия
Бактериостатический антибиотик широкого спектра для местного применения, получаемый в процессе ферментации *Pseudomonas fluorescens*. Ингибирует синтез бактериальных белков путем обратимого и специфического связывания с изолейцил-транспортной РНК-синтетазой. Воздействует на возбудителей кожных инфекций: *Staphylococcus aureus* (в т.ч. на штаммы, устойчивые к метициллину), *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus* и другие коагулазанегативные, *Streptococcus pyogenes*).

Фармакокинетика
Характеризуется малой скоростью системной **абсорбции**. Всосавшаяся часть быстро **метаболизируется** в неактивную мониевую кислоту. **Выводится** почками.

Показания
- Импетиго.
- Фолликулит.
- Фурункулез.
- Экзема.
- Инфицированные дерматиты.
- Эктима.
- Травматические повреждения кожных покровов, включая раны, ссадины, ожоги.
- Профилактика раневой инфекции.

Другие показания:
- санация носителей метициллинрезистентных стафилококков — пациентов в ОРИТ и медперсонала;
- профилактика катетер-ассоциированных инфекций.

Способ применения и дозы
Наружно наносят на пораженный участок кожи до 3 р/сут, при необходимости накладывают асептическую повязку. **Интраназально** мазь вводится в передние носовые ходы. **Продолжительность лечения** при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи составляет 10 дней, стафилококковых инфекциях полости носа — 5—7 дней.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии
Во время лечения следует:
- строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению;
- избегать попадания в глаза;
- применять с осторожностью при наличии тяжелой хронической почечной недостаточности, т.к. полиэтиленгликоль, входящий в состав мази для наружного применения, абсорбируется из открытых ран и поврежденной кожи и выводится почками.

С осторожностью назначать:
- при почечной недостаточности.

Побочные эффекты
Аллергические реакции:
- жжение;
- зуд в месте нанесения.

Взаимодействие
Отсутствие перекрестной устойчивости со следующими ЛС:
- гентамицин;
- линкомицин;
- метициллин;
- неомицин;
- стрептомицин;
- тетрациклин;
- фузидовая кислота;
- хлорамфеникол;
- эритромицин.

Синонимы
Бактробан (Великобритания)

˝_.qxd 04.02.05 16:29 Page 722

Н

Нафтифин (Naftifine)

Противогрибковые ЛС

Форма выпуска
Р-р д/нар. прим. 10 мг/мл
Крем д/нар. прим. 10 мг/г

Механизм действия
Противогрибковое средство для наружного применения, относящееся к классу аллиламинов.

Механизм действия связан с ингибированием сквален-2,3-эпоксидазы. В зависимости от конкретного возбудителя оказывает фунгицидное (снижение образования эргостерола, входящего в состав клеточной стенки гриба) или фунгистатическое (накопление сквалена в клетке) действие в отношении трихофитов, микроспоровых видов, эпидермофитов, дрожжей (*Candida*), плесневых грибов (*Aspergillus*). Эффективен при отрубевидном лишае и споротрихозе.

Основные эффекты
- Обладает противомикробной активностью в отношении различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, сопутствующих грибковым заболеваниям.
- Обладает некоторой противовоспалительной активностью.
- Уменьшает зуд.
- Особенно эффективен при лечении микозов волосистых участков кожи и кожи с гиперкератозом.
- Характеризуется продолжительным действием (до 24 ч).

Фармакокинетика
При наружном применении хорошо **проникает** в различные слои кожи в достаточных для противогрибкового действия концентрациях. После аппликации на кожу 1% геля или крема системной **абсорбции** подвергается 4,2 или 6% действующего вещества соответственно. Всосавшееся количество частично **метаболизируется** и **выводится** почками и с желчью. $T_{1/2}$ — 2—3 дня.

Показания
- Дерматофитии.
- Кандидоз кожи.
- Отрубевидный (разноцветный) лишай.

Способ применения и дозы
Наружно: в виде 1% крема или 1% р-ра: наносят 1 р/день на пораженные участки кожи, которые перед этим должны быть очищены и тщательно высушены.

Длительность лечения: при дерматомикозах — 2—4 нед (при необходимости — до 8 нед), при кандидозах — 4 нед, при инфекциях ногтей следует применять 2 р/день с длительностью терапии до 6 мес.

При онихомикозах — крем или р-р наносят 2 р/день на пораженную поверхность, накрывая плотной повязкой, курс — 6 мес, при осложненных формах — 8 мес.

Для предотвращения возвратного инфицирования лечение следует продолжать в течение не менее 2 нед после выздоровления.

Противопоказания
- Гиперчувствительность (в т.ч. к пропиленгликолю — для р-ра, бензиловому спирту — для крема).
- Открытая раневая поверхность (для р-ра).

Предостережения, контроль терапии
- Не следует допускать попадания препарата в глаза и на открытые раны.
- Не использовать герметичные повязки или обертывание пораженных поверхностей без консультации врача.

С осторожностью назначать:
- при беременности;
- в период лактации;
- в детском возрасте (безопасность применения и эффективность не определены).

Побочные эффекты
- Местно раздражающее действие.
- Сухость.
- Гиперемия кожи.
- Раздражение.
- Гиперемия.
- Жжение.

Синонимы
Экзодерил (Австрия)

˝_.qxd 04.02.05 16:29 Page 723

Натрия тиосульфат (Sodium thiosulfate)

Детоксицирующие ЛС.
Противопаразитарные ЛС

Форма выпуска

Субст.-пор.
Р-р для в/в введения 300 мг/мл

Механизм действия

Комплексообразующее средство.

Основные эффекты

- Оказывает дезинтоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее, противочесоточное, противопаразитарное действие.
- При отравлении соединениями As, Hg, Pb образует неядовитые сульфиты.
- При отравлении цианидами образует менее ядовитые роданистые соединения.
- В кислой среде расщепляется с образованием серы и сернистого ангидрида, вызывающих гибель чесоточного клеща и его яиц.

Показания

- Аллергические заболевания.
- Артрит.
- Невралгия.
- Отравления As, Hg, Pb, синильной кислотой, солями йода, брома.
- Чесотка.

Способ применения и дозы

В/в, по 5—50 мл 30% р-ра (в зависимости от вида и тяжести интоксикации) или **внутрь**, по 2—3 г на прием в виде 10% р-ра. При чесотке — **наружно**, втирают в кожу 60% р-р, после высыхания смачивают 6% р-ром HCl.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

При отравлении цианидами рекомендуют одновременное назначение натрия гипосульфита и натрия нитрита.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

Синонимы

Натрия тиосульфат (Россия), Натрия тиосульфата раствор для инъекций 30% (Россия)

._.qxd 04.02.05 16:29 Page 724

О

Орунит (Orunit)

ЗАО «ФП «Оболенское» (Россия)

Итраконазол (Itraconazole)
Противогрибковые средства, производное триазола

Форма выпуска

Капс. 100 мг по 6 или 15 капс. в ячейковых упаковках

Механизм действия

Препарат широкого спектра действия. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, обладает фунгицидным действием.

Фармакокинетика

Максимальная **биодоступность** при приеме внутрь после еды. C_{max} через 3—4 ч после приема. **Связывается** с белками плазмы — 99,8%. Проникает в ткани и органы, содержится в секрете сальных и потовых желез. Препарат **накапливается** в кератиновых тканях. **Метаболизируется** в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. активного (гидроксиитраконазола). Выведение из плазмы является 2-фазным с конечным $T_{1/2}$ — 1—1,5 дней. **Выводится** почками в течение 1 нед, в основном в виде метаболитов, и через кишечник.

Показания

- Дерматомикозы.
- Грибковый кератит.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами.
- Системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз и другие системные или тропические микозы.
- Кандидомикозы с поражением кожи или слизистых.
- Глубокие висцеральные кандидозы.
- Отрубевидный лишай.

Способ применения и дозы

Внутрь сразу после приема пищи по 100 или 200 мг 1—2 р/сут. Длительность лечения зависит от этиологии заболевания.

При онихомикозах показана пульс-терапия. Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме препарата по 200 мг в течение 1 нед, интервал между приемами — 3 нед. При поражении ногтей на руках — 2 курса, на ногах — 3 курса.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

При терапии препаратом рекомендуется регулярно контролировать функцию печени, женщинам репродуктивного возраста необходима контрацепция, кормящим следует прекратить грудное вскармливание. При нарушении иммунитета необходима коррекция дозы.

С осторожностью назначать:

- в детском возрасте;
- при циррозе печени;
- при ХПН;
- при гиперчувствительности к другим азолам.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- тошнота;
- боль в животе;
- запор;
- повышение уровня трансаминаз;
- холестатическая желтуха;
- гепатит;
- очень редко — тяжелое токсическое поражение печени.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- утомляемость;
- периферическая нейропатия.

Аллергические реакции:

- зуд;
- сыпь;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- синдром Стивенса—Джонсона.

Со стороны мочевыделительной системы:

- гиперкреатининемия;
- окрашивание мочи в темный цвет.

._.qxd 04.02.05 16:29 Page 725

Другие эффекты:
- редко — алопеция; гипокалиемия; отеки; застойная сердечная недостаточность; отек легких.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды, М-холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов	Уменьшают всасывание Орунита
Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир, саквинавир)	Орунит усиливает и/или пролонгирует их действие
Ингибиторы ферментов печени (ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин)	Повышают биодоступность Орунита
Индукторы ферментов печени (рифампицин, рифабутин и фенитоин)	Снижают биодоступность Орунита
Имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид, сульфаметазин	Орунит не влияет на их связывание с белками плазмы
Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, триазолам и мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, симвастатин, ловастатин	Усиление действия и побочных эффектов, несовместимы с Орунитом

Регистрационное удостоверение:
№ 002631/01 от 26.01.2004

Офрамакс (Oframax)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)
Цефалоспорины III поколения

Форма выпуска
Пор. д/ин. 250, 1000 мг, фл.

Механизм действия и фармакокинетика
Цефалоспориновый антибиотик III поколения. Действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен подавлением синтеза клеточных мембран микроорганизмов. Высокоустойчив к действию бета-лактамаз. Единственный цефалоспорин пролонгированного действия. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания
Офрамакс показан для лечения заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами.
- Инфекции дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого).
- Инфекции ЛОР-органов (острый отит, острый тонзиллит, мастоидит).
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингоофорит).
- Гонорея (в т.ч. у беременных).
- Сифилис (в т.ч. у беременных).
- Сепсис.
- Бактериальный эндокардит.
- Бактериальный менингит (в т.ч. у новорожденных).
- Инфекции костей и суставов.
- Абдоминальные инфекции, включая перитонит и инфекции желчевыводящих путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Болезнь Лайма.
- Шигеллез.
- Периоперационная профилактика.

Способ применения и дозы
Офрамакс вводят **в/в** или **в/м**. **Суточная доза для взрослых** составляет 1—2 г 1 р/сут в зависимости от вида и тяжести инфекции. **Максимальная суточная доза** не должна превышать 4 г, разделенных на 2 введения в сутки.

Для лечения тяжелых инфекций у детей (кроме менингита) рекомендуемая суточная доза составляет 50—75 мг/кг (не более 2 г) 2 р/сут через 12 ч.

При лечении менингита суточная доза в 100 мг/кг (не более 4 г) 2 р/сут с интервалом 12 ч.

Для лечения неосложненных гонококковых инфекций рекомендуется разовое в/м введение препарата в дозе 250 мг.

Для лечения раннего сифилиса рекомендуется вводить 500 мг 1 р/сут в течение 10 дней.

При лечении нейросифилиса — 1 г 1 р/сут в течение 14 дней.

Для периоперационной профилактики применяется разовое введение 1 г препарата за 0,5—2 ч до операции.

Регистрационное удостоверение:
П № 12523/01-2000 от 21.12.2000

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 726

П

Пара плюс (Para plus)

Лаборатории «ФАРМИЖЬЕН-СКАТ» (Франция)

Малатион/перметрин/пиперонила бутоксид (Malathion/Permethrin/Piperonyl butoxide)
Противопедикулезные средства

Форма выпуска
Аэрозоль д/нар. прим. во фл.

Механизм действия
Фармакологическое действие обусловлено наличием компонентов, обладающих инсектицидными свойствами. Перметрин — нейротоксичный яд для насекомых. Пиперонила бутоксид усиливает действие перметрина. Малатион — органофосфорный инсектицид.

Показания
- Лечение педикулеза волосистой части головы (уничтожает вшей и гнид).

Способ применения
- Кратковременным нажатием на головку баллона препарат распыляют на кожу головы и на всю длину волос. После нанесения препарата подождать 10 мин, не покрывая голову ни шапкой, ни полотенцем, затем тщательно вымыть голову шампунем.
- Мертвые гниды остаются на волосах, их вычесывают частой расческой.
- Необходимо обработать все текстильные изделия, с которым контактировал больной (подушки, головные уборы, воротники и т.д.), для профилактики повторного заражения.
- В случае сильного заражения желательно повторить обработку через неделю.

Противопоказания
- Препарат нельзя применять у детей до 2,5 лет.
- Пара плюс не следует назначать пациентам, страдающим бронхиальной астмой.
- Индивидуальная непереносимость безусловно является противопоказанием.

Предостережения, контроль терапии
- Препарат распылять в хорошо проветриваемом помещении.
- Во время распыления и экспозиции препарата следует находиться вдали от огня.
- Избегать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки. При случайном попадании в глаза тщательно промыть их теплой водой.
- Хранить в недоступном для детей месте.
- Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения препарат в периоды беременности и лактации не проводилось.

Побочные эффекты
Очень редко были отмечены местные реакции: ощущение легкого пощипывания или жжения.

Регистрационное удостоверение:
П № 011606/01-1999 от 23.12.2004

Пеницилламин (Penicillamine)

Иммунодепрессанты. Детоксицирующие ЛС

Форма выпуска
Табл., п.о., 250 мг
Капс. 150, 250 мг

Механизм действия
Пеницилламин — трифункциональная аминокислота, содержащая карбоксильные, амино- и сульфгидрильные группы и являющаяся аналогом естественной аминокислоты цистеина. Наличие асимметрически расположенного атома углерода позволяет пеницилламину существовать в виде D- и L-изомеров. Пеницилламин, получаемый при контролируемом гидролизе пенициллина, существует только в форме D-изомера, который в настоящее время и используется в клинической практике. Оказывает дезинтоксикационное и иммунодепрессивное действие. Образует хелатные комплексы с ионами Cu^{2+}, Hg, Pb, Fe, As, Ca^{2+}, Zn^{2+}, Co, Au. Угнетает ряд ферментов, участвующих в реакциях сульфгидрильно-дисульфидного обмена. При взаимодействии с цистеином образует дисульфид пеницилламин-цистеина, обладающий значительно большей растворимостью, чем цистеин (проявляется уменьшением образования

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 727

цистеиновых камней в почках при цистеинурии). Оказывает влияние на различные звенья иммунной системы. Обладает способностью нарушать синтез коллагена, расщепляя перекрестные связи между вновь синтезирующимися молекулами тропоколлагена.

Снижает уровень патологических макроглобулинов, в т.ч. ревматоидного фактора.

Усиливает выведение с мочой избытка Cu^{2+}, нормализуя ее содержание в тканях, что обеспечивает эффективность ЛС при гепатолентикулярной дегенерации.

Существенно уменьшает плотность кожи, развитие суставных контрактур, увеличивает выживаемость, снижает частоту поражения почек и подавляет прогрессирование интерстициального легочного фиброза.

Механизмы, определяющие фармакологическую активность пеницилламина, именно при ревматических заболеваниях до конца не ясны.

- Тиазолидиновое связывание пеницилламина с пиридоксинфосфатом вызывает нарушение образования витамина B_6, который, как предполагают, играет важную роль в функционировании иммунной системы. Взаимодействие пеницилламина с альдегидными группами коллагена приводит к нарушению перекрестного связывания молекул коллагена и увеличению содержания водорастворимого коллагена.
- Межцепочечный обмен сульфгидрильных (SH) групп молекулы пеницилламина и дисульфидных (S-S) связей различных макромолекул нарушает образование IgM РФ.
- Антипролиферативное действие на фибробласты.
- Подавление пролиферации эндотелия и неоваскуляризации.
- Ускорение дисмутации супероксидов.
- Подавление миелопоэза.

Фармакокинетика

Быстро на 40—70% **абсорбируется** из ЖКТ, время наступления C_{max} — 1—3 ч. **Метаболизируется** в печени, $T_{1/2}$ — 24—75 ч. **Выводится** почками, преимущественно в виде метаболитов.

Показания

- Склеродермия
- Ревматоидный артрит.
- Болезнь Вильсона—Коновалова.
- Отравление Cu^{2+}, неорганическими соединениями Hg^{2+}, Pb^{2+}, Au^{2+}, Zn^{2+}.
- Гемосидероз.
- Цистиновый нефролитиаз.
- Хронический гепатит.
- Цистинурия, цистиноз.
- Алкогольный цирроз печени с гепатомегалией.
- Фибропластический вариант гломерулонефрита.

Способ применения и дозы

Внутрь по 0,25—1,0 г 1—4 р/сут. **Максимальная разовая доза** — 0,5 г. **Максимальная суточная доза** — 4 г. **Средняя суточная доза у детей** — 0,3 г/кг.

При лечении болезни Вильсона—Коновалова доза считается эффективной, если суточная экскреция меди с мочой (после 1-й недели лечения) превышает 2 мг. В дальнейшем адекватность дозы определяют на основании измерения содержания свободной меди в сыворотке крови (оно должно быть менее 10 мкг/мл). В отдельных случаях суточная доза — 2 г и более. Для детей — 20 мг/кг/сут в разделенных дозах.

При цистинурии суточная доза для взрослых составляет 1—4 г (в среднем 2 г), для детей — 30 мг/кг. Суточную дозу разделяют на 4 приема, большую разовую дозу принимают на ночь. Дозу подбирают индивидуально на основании определения экскреции цистеина с мочой (оптимальным считается уровень, не превышающий 100—200 мг/сут у пациентов с отсутствием признаков мочекаменной болезни и не превышающий 100 мг/сут у больных, имеющих мочекаменную болезнь). Во время лечения необходимо обильное питье, особенно важно принимать дополнительное количество жидкости (не менее 0,5 л) непосредственно перед сном и ночью.

При ревматоидном артрите начальная доза составляет 125—250 мг/сут. Затем при хорошей переносимости дозу повышают на 125 мг каждые 1—2 мес. Первые признаки лечебного эффекта отмечаются не ранее 3 мес постоянного приема. Если к этому времени лечебный эффект отсутствует, при условии хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают (на 125 мг через каждые 1—2 мес). При отсутствии лечебного эффекта после 6-месячной терапии ЛС отменяют. При достижении удовлетворительного эффекта постоянный прием в той же дозе продолжают в течение длительного времени. При ревматоидном артрите клинический эффект терапии небольшими (250—500 мг/сут) и большими (750 мг/сут и более) дозами пеницилламина обычно одинаков. Однако у некоторых пациентов эффективны лишь высокие дозы.

Для детей при ревматоидном артрите начальная доза составляет 2,5—5 мг/кг/сут, поддерживающая доза — 15—20 мг/кг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Миастения.
- Нарушение гемопоэза, агранулоцитоз.
- Нефропатия.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 728

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:

- контролировать анализ мочи и клинический анализ крови 1 раз в 2 нед, в течение первых 6 мес лечения, в дальнейшем — ежемесячно; 1 раз в 6 мес — функции почек и печени;
- принимать обильное количество жидкости, особенно важно принимать дополнительное количество жидкости (не менее 0,5 л) непосредственно перед сном и ночью;
- у пациентов с болезнью Вильсона—Коновалова регулярно проводить рентгенологическое или УЗИ почек и мочевыводящих путей;
- при болезни Вильсона—Коновалова или цистинурии одновременно с пеницилламином для постоянного приема назначить пиридоксин (в связи с диетическими ограничениями, применяющимися для лечения этих заболеваний); в случае развития признаков дефицита пиридоксина у пациентов с ревматоидным артритом и в том случае, если эти признаки не проходят самостоятельно, дополнительно назначить пиридоксин в дозе 25 мг/сут;
- при появлении высокой температуры, поражения легких, печени, выраженных гематологических или неврологических нарушений, миастении, гематурии, волчаночноподобных реакций или других тяжелых побочных эффектов отменить ЛС и при необходимости назначить ГКС;
- при появлении изолированной протеинурии, если она не нарастает и не превышает 1 г/сут, лечение пеницилламином продолжить, в других случаях — отменить.

С осторожностью назначать:

- при наличии аллергических реакций на пенициллин;
- пациентам пожилого возраста.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- афтозный стоматит;
- глоссит;
- внутрипеченочный холестаз;
- панкреатит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

- полная потеря или искажение вкусовых ощущений;
- полиневрит (обратимый, связан с дефицитом пиридоксина);
- периферическая нейропатия;
- миастения *gravis*.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- токсический эпидермальный некролиз;
- аллергический альвеолит.

Со стороны системы крови:

- эозинофилия;
- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- апластическая анемия;
- гемолитическая анемия;
- агранулоцитоз.

Со стороны дыхательной системы:

- интерстициальный пневмонит;
- диффузный фиброзирующий альвеолит;
- синдром Гудпасчера.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- 1—10% — тендовагинит;
- артралгия;
- полимиозит;
- дерматомиозит;
- 0,1—1% — разрыв связочного аппарата.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нефрит (редко).

Другие эффекты:

- волчаночноподобный синдром (артралгия, миалгия, эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК в крови);
- увеличение молочных желез с развитием галактореи (у женщин);
- лихорадка.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, головокружение.
Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики	Несовместимы
Препараты железа	Уменьшают абсорбцию пеницилламина, ослабляют его терапевтический эффект
Золотосодержащие ЛС	Повышение риска возникновения побочных эффектов пеницилламина
Противомалярийные ЛС	Повышение риска возникновения побочных эффектов пеницилламина
Левамизол	Повышение риска возникновения побочных эффектов пеницилламина
Фенилбутазон	Повышение риска возникновения побочных эффектов пеницилламина

Синонимы

Купренил (Польша), Пеницилламин в капсулах 0,15 г (Россия)

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 729

Перметрин (Permethrin)

Противопаразитарные ЛС

Форма выпуска
Аэроз. балл.
Жидк. 0,4%
Крем 1%
Шамп. 0,3%
Эмульс. эффект 0,3%

Механизм действия
Перметрин нарушает проницаемость для катионов мембран нервных клеток насекомых, оказывая тем самым акарицидное действие. Действует на взрослые особи, личинки и яйца.

Фармакокинетика
После накожной аппликации **абсорбция** составляет не более 2%. Попавшая в системный кровоток часть вещества быстро гидролизуется до неактивных метаболитов, **экскретирующихся** преимущественно с мочой. При однократной обработке действие сохраняется от 2—3 до 6 нед.

Показания
- Головной педикулез.
- Лобковый педикулез.
- Чесотка.

Способ применения и дозы
Применяют **наружно**, втирая в корни волос. Доза зависит от густоты и длины волос. После обработки голову покрывают косынкой. Через 40 мин смывают теплой проточной водой с мылом или шампунем. После мытья волосы прочесывают частым гребнем для удаления погибших насекомых.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к перметрину.

Предостережения, контроль терапии
- Обработку проводить в хорошо проветриваемом помещении или на улице.
- Избегать попадания перметрина на слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости. В случае попадании препарата на слизистые оболочки их необходимо промыть проточной водой.
- После обработки вымыть руки с мылом и прополоскать рот проточной водой.

Побочные эффекты
Местные реакции:
- ощущение жжения до жгучести;
- онемение;
- покраснение.

Аллергические реакции:
- кожная сыпь (редко).

Передозировка
В случае проглатывания необходимо промывание желудка и симптоматическая терапия.

Синонимы
Медифокс (Россия), Никс (Великобритания, Германия), Ниттифор (Израиль)

Пимафукорт (Pimafucort)

Яманучи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Натамицин/неомицин/гидрокортизон (Natamycin/Neomycin/Hydrocortisone)
Препарат с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для наружного применения

Форма выпуска и состав
Крем и мазь в тубах по 15 г
1 г крема или мази содержит:
натамицина 10 мг, неомицина 3,5 мг и гидрокортизона 10 мг

Механизм действия
Комбинированный препарат, в составе которого:
- гидрокортизон — устраняет воспаление, гиперемию, отек и зуд;
- неомицин — активен в отношении ряда грамположительных (стафилококки, энтереококки) и грамотрицательных (*Klebsiella, Proteus, E. coli*) бактерий;
- натамицин — обладает бактерицидным действием в отношении дерматофитов, дрожжевых и дрожжеподобных грибов.

Фармакокинетика
Натамицин и неомицин практически **не абсорбируются** через неповрежденную кожу и слизистые.

Возможна абсорбция неомицина через поврежденную кожу, при ранах и язвах.

Через неповрежденную кожу проникает 1—3% гидрокортизона; при экземе, инфекционных поражениях абсорбция увеличивается.

У детей абсорбция через неповрежденную кожу выше.

Показания
- Поверхностные дерматозы, инфицированные бактериями или грибами.
- Гнойничковые дерматозы.
- Грибковые дерматозы.
- Отомикозы.

Способ применения и дозы
Препарат **наносят** на пораженные участки 2—4 р/сут в течение 2—4 нед.

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 730

Противопоказания
- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- Вирусные и паразитарные поражения кожи.
- Угри, розацеа.
- Раны, изъязвления.

Предостережения, контроль терапии
Пимафукорт не следует наносить в области глаз. При применении препарата на обширных поверхностях или под повязками возможно подавление продукции ГКС.

При длительном лечении, наличии ран теоретически существует риск ототоксического и нефротоксического действия неомицина, особенно у предрасположенных пациентов.

При суперинфекции или чрезмерном развитии грибковой микрофлоры следует прекратить лечение и принять соответствующие меры.

При беременности существует теоретический риск ототоксического действия.

Препарат применяют у детей с возраста 1 года только по показаниям и под контролем врача, но только на ограниченных участках кожи; нельзя наносить на лицо и под окклюзионные повязки.

Побочные эффекты
- В начале лечения возможно незначительное обострение заболевания.

Взаимодействие
Может отмечаться перекрестная чувствительность и перекрестная устойчивость с другими антибиотиками группы аминогликозидов.

Регистрационные удостоверения:
П № 012689/02-2001 от 15.02.1991 (крем)
П № 012689/01-2001 от 15.02.1991 (мазь)

Пимафуцин (Pimafucin)

Ямануччи Юроп Б.В. (Нидерланды)

Натамицин (Natamycin)
Противогрибковые антибиотики

Форма выпуска
Табл., п.о., 100 мг
Супп. ваг. 100 мг
Крем 2%

Механизм действия
Пимафуцин обладает фунгицидным действием, не всасывается из ЖКТ, через неповрежденную кожу и слизистые. Резистентности грибов к препарату не наблюдалось. Наибольшей активностью обладает в отношении *Candida* spp.

Показания
Грибковые заболевания кожи и слизистых:
- неинвазивный кандидоз кишечника (кишечнорастворимые таблетки) — лечение, а также профилактика после приема антибиотиков, ГКС, цитостатиков;
- вульвовагинальный кандидоз (свечи);
- отомикозы, наружные отиты, первично вызванные грибами или осложнившиеся микозом;
- другие поражения кожи и слизистых, вызванных грибами рода *Candida* и другими дрожжевыми, дрожжеподобными и иными чувствительными к натамицину микроорганизмами.

Способ применения и дозы
При кандидозе кишечника: взрослым назначают по 1 табл. 4 р/сут (в среднем в течение 1 нед); **детям** — по 1 табл. 2 р/сут.

При дерматомикозах: крем наносят на пораженную кожу 1—3 р/сут.

При отомикозе: смазывают кремом 1 или несколько раз в сутки; перед процедурой ухо очищают, после — в слуховой проход помещают турунду.

При вагинитах, вульвитах, вульвовагинитах: назначают по 1 супп. на ночь в течение 6—9 дней. При необходимости дополнительно принимают таблетки внутрь (по 1 табл. 4 р/сут в течение 5—10 дней) для санации очага реинфекции в кишечнике.

При баланопостите: крем наносят на пораженную кожу 1—3 р/сут в течение 7—10 дней. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение еще несколько дней.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Предостережения, контроль терапии
Препарат разрешен к применению на любых сроках беременности, лактации и у детей (в т.ч. новорожденных) во всех формах выпуска.

Побочные эффекты
При приеме таблеток в первые дни лечения возможно появление тошноты, диареи, обычно проходящих самостоятельно.

Местные реакции — раздражение кожи и слизистых.

Передозировка
На настоящий момент сведений о передозировке Пимафуцина нет.

Взаимодействие
Лекарственное взаимодействие не описано.

Регистрационные удостоверения:
П № 03552/03-2002 от 09.01.2002 (табл.)
П № 03552/02-2002 от 09.01.2002 (крем)
П № 03552/01-2002 от 09.01.2002 (супп.)

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 731

Пиолизин (Pyolysin)

Зерумверк Бернбург АГ (Германия)

Пиолизин (Pyolysin)

Противомикробные ЛС

Форма выпуска и состав

Мазь, содержащая фильтрат питательной среды бульонных культур микроорганизмов (Escherichia Coli, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus), консервированных 0,45% раствором фенола — 25 г; салициловая кислота — 0,5 г; цинка оксид — 6,9 г

Механизм действия

Бактерицидные свойства пиолизина основываются на принципе антивируса (лечение инактивированными фильтратами культур патогенных микроорганизмов местных инфекций, обусловленных штаммами бактерий того же вида). При этом токсические и побочные действия фильтратов отсутствуют.

Активные вещества в фильтрате бактериальных культур:

- бактериоцины-полипептиды. Индуцируют у соответствующих бактерий токсические эффекты (в частности, вследствие запуска в клетках хозяина оксидативного фосфорилирования) и стимулируют образование компонентов, тормозящих синтез макромолекул (так, для *Pseudomonas aeruginosa* известны, как минимум, 3 различных бактериоцина, названных пиоцинами по происхождению, для *E. coli* описано 8 различных колицинов);
- пиоциназа — термостабильная смесь: пиоцианина, альфаоксифеназина, пиолютеорина и производных 4-оксихинолина. Получаемая из штаммов *Pseudomonas aeruginosa* пиоциназа оказывает ингибирующее действие на кокки и дифтерийные бактерии. Пиоцианин является специфическим для штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и обладает выраженной антибактериальной активностью;
- растворимые продукты обмена стафилококков, стрептококков, *Escherichia Coli, Pseudomonas aeruginosa*, консервированные фенолом, ингибируют рост соответствующих бактерий.

Фильтрат культуральной среды бактерий стимулирует неспецифическую, защитную реакцию организма.

В состав мази также входят следующие компоненты:

- оксид цинка — обладает умеренным антибактериальным действием в отношении пирогенных стафилококков, стрептококков, *Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans*, дерматофитов. Окись цинка поглощает тканевой экссудат;
- салициловая кислота — антисептическое средство, оказывает также местно раздражающее, слабое противовоспалительное, анальгизирующее и креатолитическое действие (размягчение и отторжение рогового слоя эпидермиса); способствует удалению микроорганизмов вместе с роговым слоем и лучшему проникновению к пораженному участку остальных компонентов Пиолизина, которые стимулируют макрофаги и гранулоциты, вырабатывающие факторы роста соединительной ткани.

Основные эффекты

- Антимикробное действие (за счет фильтрата бактериальных культур и окиси цинка).
- Иммуностимулирующее действие (за счет фильтрата бактериальных культур).
- Ускоренное заживление ран (за счет фильтрата бактериальных культур и окиси цинка).
- Противовоспалительное (антифлогистическое) действие (за счет окиси цинка).
- Креатолитическое действие (за счет салициловой кислоты).
- Секрето-резорбирующее действие (за счет окиси цинка).

Показания

- Абсцессы, пролежни, ожоги всех степеней, раневые инфекции, расхождение послеоперационных швов, воспаления ампутационных культей, вторично инфицированные экземы.
- Геморроидальные раздражения, панарициии, раневая рожа, тканевые флегмоны, трещины стоп, язвы голени, импетиго, воспаления наружного уха.
- Угревая сыпь, нагноения кожи, воспаления потовых желез, ячмени, фурункулы, в т.ч. носа.
- Кольпиты (вагиниты), маститы.

Способ применения и дозы

Наружно, наносить тонким слоем на пораженные участки, в т.ч. на открытые раны, 1—2 р/сут, можно использовать мазевые повязки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Контакт мази Пиолизин и вазелина с презервативами из латекса может привести к снижению их прочности.
- Не применять во время кормления грудью в области молочных желез.

Регистрационное удостоверение:
П № 016103/01 от 13.01.2005

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 732

Пиритион цинк активированный (Pyrithione zinc)

Дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Крем д/нар. прим. 2 мг/г
Шампунь 10 мг/мл
Аэрозоль д/нар. прим. 2 мг/мл

Механизм действия
Оказывает противомикробное и противогрибковое действие.

Основные эффекты
- Противосеборейный препарат для наружного применения.
- Восстанавливает структуру поврежденных волос.

Показания
- Себорейный дерматит кожи головы с образованием перхоти.

Способ применения и дозы
Наружно. Небольшое количество (в зависимости от длины волос) шампуня наносят на волосистую часть головы и тщательно втирают в кожу до образования пены. Пену на голове оставляют на 5 мин, затем тщательно промывают волосы. Применяют 2 р/нед в течение первых 2 нед лечения, затем используют реже.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии
- Перед использованием тщательно взболтать.

Побочные эффекты
- Аллергические реакции.

Синонимы
Скин-кап (Испания)

Преднизолон (Prednisolone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска
Табл. 1, 5, 10 мг
Р-р д/ин. 25, 30, 40 мг
Сусп. д/ин. 25 мг
Пор. лиоф. д/ин. 25 мг
Мазь 0,5%
Капли глазн. 0,5%

Механизм действия
Основным молекулярным механизмом является регуляция экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также негеномные эффекты, проявляющиеся при использовании высоких доз ГКС, которые проявляют биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Глюкокортикоидные рецепторы регулируют транскрипцию глюкокортикоидзависимых генов за счет двух основных механизмов: прямого и опосредованного. Во-первых, внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, который связывается с участками ДНК, получившими название глюкокортикоидотвечающих элементов, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Во-вторых, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции или ядерными факторами (NF). Ядерные факторы, такие, как активаторный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-kB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Важный молекулярный механизм действия ГКС связан с их влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-kB — IkBa. В зависимости от дозы, эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях.

Фармакокинетика
После п/о приема хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. C_{max} при п/о приеме — 1—1,5 ч. В плазме большая часть (90%) преднизолона связывается с транскортином (кортизолсвязывающим глобулином) и альбумином.

Метаболизируется в печени, почках, тонкой кишке, бронхах. Окисленные формы глюкуронизируются или сульфатируются. $T_{1/2}$ — 2—4 ч. **Выводится** почками — 20% в неизмененном виде.

При в/в введении C_{max} достигается через 0,5 ч. $T_{1/2}$ — 2—3 ч.

Показания
Для системного применения:
- острая ревматическая лихорадка;
- системная красная волчанка;
- узелковый периартериит;
- бронхиальная астма;
- астматический статус;
- аллергические заболевания (гиперчувствительность, в т.ч. к ЛС и химическим веществам, сывороточная болезнь, крапивница, аллергический ринит, отек Квинке);
- болезнь Аддисона;
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина);

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 733

- острая надпочечниковая недостаточность;
- адреногенитальный синдром;
- гепатит;
- гипогликемия;
- липоидный нефроз;
- агранулоцитоз;
- различные формы лейкоза;
- тромбоцитопеническая пурпура;
- гемолитическая анемия;
- пузырчатка;
- экзема;
- атопический дерматит (распространенный нейродермит);
- токсидермия;
- зуд;
- эксфолиативный дерматит;
- псориаз;
- малая хорея;
- нефроз;
- синдром Шофард—Стила;
- отек головного мозга (после предварительного парентерального применения);
- дифференциальная диагностика и синдрома Иценко—Кушинга.

Парентеральное введение:
- ожоговый шок;
- травматический шок;
- операционный или возникающий вследствие отравления шок;
- шок при инфаркте миокарда;
- аллергические реакции (тяжелые формы);
- анафилактический шок;
- трансфузионный шок;
- астматический статус;
- интоксикация на фоне инфекционных заболеваний (при длительном лечении преднизолон комбинируют с соответствующим антибиотиком);
- острая надпочечниковая недостаточность;
- печеночная кома;
- в педиатрии — все виды анафилаксии, аллергии, ларинготрахеобронхит, ларингит, бронхиальная астма (тяжелая форма), шок.

Внутрисуставное введение:
- воспалительные заболевания суставов;
- посттравматический артрит;
- остеоартроз крупных суставов.

Для местного применения:

Мазь:
- тендовагинит;
- бурсит;
- плечелопаточный периартрит;
- крапивница;
- атопический дерматит;
- простой хронический лишай;
- экзема;
- себорейный дерматит;
- дискоидная красная волчанка;
- простые и аллергические дерматиты;
- токсидермия;
- эритродермия;
- псориаз;
- алопеция;
- эпикондилит;
- келоидные рубцы;
- ишалгия;
- контрактура Дюпюитрена.

Глазная суспензия:
- ирит;
- иридоциклит;
- увеит;
- эписклерит;
- склерит;
- конъюнктивит;
- паренхиматозный и дисковидный кератит без повреждения эпителия роговицы;
- аллергический конъюнктивит;
- блефароконъюнктивит;
- блефарит;
- воспалительные процессы после травм глаза и оперативных вмешательств;
- симпатическая офтальмия.

Способ применения и дозы

В/в по 30—45 мг 1 р/сут. **В/м** по 30—45 мг 1 р/сут.

В/сус. по 5—50 мг 1 р/сут.

При приеме внутрь для замещающей терапии **у взрослых** начальная доза составляет 15—100 мг/сут, поддерживающая доза — 5—15 мг/сут. Суточную дозу снижают постепенно. **Для детей** начальная доза составляет 1—2 мг/кг/сут в 4—6 приемов, поддерживающая — 300—600 мкг/кг/сут.

Наружно мазь 1—3 р/сут.

Субконъюнктивально по 1—2 капли 3 р/сут.

Противопоказания

Для внутрисуставного введения:
- инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей, предшествующая артропластика, внутрисуставной перелом, патологически подвижный сустав, нарушение свертывания крови (риск развития вне- и внутрисуставных кровоизлияний).

Для системного применения:
- гиперчувствительность;
- генерализованный микоз, герпетические заболевания;
- инфекционные поражения суставов и околосуставных мягких тканей;
- ожирение (III—IV ст.);
- дивертикулит, недавно созданный анастомоз кишечника, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- хроническая почечная недостаточность;
- системный остеопороз;
- миастения;
- артериальная гипертензия;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- психические заболевания;
- глаукома;

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 734

- гипоальбуминемия;
- синдром Иценко—Кушинга.
- туберкулез (активная форма).

Для местного применения:
- гиперчувствительность;
- туберкулез, сифилис;
- бактериальные, вирусные, грибковые поражения кожи;
- опухоли кожи;
- беременность;
- обыкновенные и розовые угри (возможно обострение заболевания).

При применении глазной суспензии:
- вирусные и грибковые заболевания глаз;
- острый гнойный конъюнктивит;
- гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век;
- гнойная язва роговицы;
- вирусный конъюнктивит;
- трахома;
- глаукома;
- повреждение целостности эпителия роговицы;
- туберкулез глаз;
- состояние после удаления инородного тела роговицы.

Предостережения, контроль терапии

Перед началом лечения пациент должен быть обследован на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и 12-перстной кишки; системы мочевыделения, органов зрения.

Во время лечения следует:
- контролировать общий анализ крови, содержание глюкозы в крови и моче, содержание электролитов в плазме;
- при интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе проводить антибиотикотерапию;
- исключить проведение иммунизации;
- детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначить специфические иммуноглобулины;
- с целью уменьшения побочных эффектов использовать анаболические стероиды и увеличить поступление K^+ с пищей;
- при болезни Аддисона исключить одновременное назначение барбитуратов — риск развития острой надпочечниковой недостаточности (аддисонический криз);
- при местном применении курс лечения не должен превышать 14 дней;
- при использовании глазных форм контролировать ВГД и состояние роговицы.

При внезапной отмене, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возможен синдром «отмены» — анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные скелетно-мышечные боли, общая слабость.

После отмены в течение нескольких месяцев необходимо учитывать, что сохраняется относительная недостаточность коры надпочечников: если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС, при необходимости в сочетании с минералокортикоидами.

Применение при беременности в I триместре и при кормлении грудью: назначают с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод и ребенка. При длительной терапии в период беременности возможно нарушение роста плода, в III триместре беременности — опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода (возможно проведение заместительной терапии у новорожденного).

При экстремальных состояниях перечисленные выше абсолютные противопоказания можно рассматривать как относительные.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- «стероидные» язвы в ЖКТ;
- кровотечение из язв;
- перфорация стенки кишечника;
- панкреатит;
- гепатомегалия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- эпилепсия;
- судороги;
- черепно-мозговая гипертензия;
- повышенная утомляемость;
- нарушения настроения;
- психозы;
- головокружение;
- головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- брадикардия;
- повышение АД;
- аритмии;
- остановка сердца;
- усугубление явлений сердечной недостаточности;
- миокардиодистрофия;
- стероидный васкулит;
- гиперкоагуляция;
- тромбоэмболия.

Со стороны эндокринной системы:
- дисменорея;
- синдром Иценко—Кушинга;
- замедление роста детей;
- атрофия коры надпочечников;
- гиперлипопротеинемия;
- гипергликемия;
- «стероидный» диабет;
- гирсутизм;

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 735

- надпочечниковая недостаточность, особенно во время стресса (при травме, хирургической операции, сопутствующих заболеваниях).

Со стороны обмена веществ:
- нарушение азотного обмена;
- катаболическое действие;
- булимия;
- увеличение массы тела;
- задержка жидкости, натрия;
- гипокалиемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- мышечная слабость;
- «стероидная» миопатия;
- снижение мышечной массы;
- остеопорозные переломы;
- асептический некроз головки бедренной кости.

Со стороны кожи и ее производных:
- замедление заживления ран;
- истончение кожи;
- потливость;
- гиперемия кожи лица;
- петехии;
- экхимоз;
- стрии;
- аллергический дерматит;
- угревая сыпь.

Со стороны органа зрения:
- развитие субкапсулярной катаракты;
- повышение внутриглазного давления с возможным поражением зрительного нерва;
- развитие вторичных вирусных и грибковых заболеваний глаз;
- стероидный экзофтальм.

Другие эффекты:
- иммунодепрессия, более частое возникновение инфекций и утяжеление тяжести их течения.

При применении мазей и/или крема:
- «стероидные» угри;
- пурпура;
- телеангиэктазии;
- жжение;
- зуд;
- раздражение;
- сухость кожи.

При длительном применении и/или при нанесении на большие поверхности возможны системные побочные эффекты.

При длительном местном применении глазной суспензии:
- повышение внутриглазного давления;
- глаукома;
- повреждение зрительного нерва;
- субкапсулярная катаракта;
- нарушение остроты и сужение поля зрения (затуманивание или потеря зрения, боль в глазах, тошнота, головокружение);
- при истончении роговицы — опасность перфорации;
- распространение вирусных или грибковых заболеваний глаз (редко).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Андрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Антикоагулянты (производные кумарина)	Снижение эффективности антикоагулянтов
Антипсихотические ЛС	Повышение риска развития катаракты
Барбитураты	Ослабление действия преднизолона
Гипотензивные ЛС	Снижение эффективности гипотензивных ЛС
Гормональные контрацептивы	Усиление действия преднизолона
Диуретики	Повышение риска возникновения гипокалиемии
М-холиноблокирующие ЛС	Повышение риска развития повышения внутриглазного давления
Нитраты	Повышение риска развития повышения внутриглазного давления
НПВС	Повышение риска развития побочных эффектов — эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ
Пероральные гипогликемические ЛС	Снижение эффективности пероральных гипогликемических ЛС
Пероральные контрацептивы	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Салицилаты	Снижение содержания салицилатов в крови
Сердечные гликозиды	Ухудшение переносимости из-за дефицита калия сердечных гликозидов
Стероидные анаболики	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Эстрогены	Повышение риска развития побочных эффектов — гирсутизм, угревая сыпь
Азатиоприн	Повышение риска развития катаракты
Букарбан	Повышение риска развития катаракты
Инсулин	Снижение эффективности инсулина (гипогликемического эффекта)
Пазиквантел	Уменьшение концентрации в крови пазиквантела
Рифампицин	Ослабление действия преднизолона
Фенитоин	Ослабление действия преднизолона

˘_.qxd 07.02.05 17:36 Page 736

Синонимы

Медопред (Кипр), Преднизол (Индия), Преднизолон (Германия), Преднизолон (Индия), Преднизолон (Китай), Преднизолон (Польша), Преднизолон (Россия), Преднизолон (Швейцария), Преднизолона гемисукцинат (Россия), Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций 0,025 г (Россия), Преднизолон-АКОС (Россия), Преднизолон-Дарница (Украина), Преднизолон Никомед (Норвегия), Преднизолоновая мазь 0,5% (Россия), Преднизолон 5 мг Йенафарм (Германия)

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 737

Р

Радевит® (Radevit®)

Ретиноиды (Россия)

Ретинол/эргокальциферол/альфа-токоферол (Retinol/Ergocalciferol/Alpha tocopherol)
Витамин А + Витамин D + Витамин Е
Дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Мазь д/нар. прим. 10, 20 и 35 г

Основные эффекты
- Оказывает смягчающее и увлажняющее действие при легко раздражимой коже (в т.ч. с повышенной чувствительностью к косметическим средствам).
- Предотвращает раннее старение кожи.
- Предотвращает рецидивы хронических воспалительных и аллергических заболеваний кожи.

Показания
- Ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы.
- Себорейный дерматит.
- Трещины, эрозии и ожоги кожи.
- Неинфицированные раны и язвы.
- Экзема.
- Дерматит.
- Нейродермит.
- Аллергический контактный дерматит (все — вне стадии обострения).
- Псориаз.
- Сухость кожи.
- Атрофия кожи после длительного применения кортикоидных препаратов.

Способ применения и дозы
Местно.

Нанести на ночь тонким слоем на поврежденную поверхность, предварительно обработанную антисептиком, при сильном шелушении кожи — под окклюзионную повязку, 2 р/сут.

Регистрационное удостоверение:
№ 000330/01-2001 от 20.03.2001

Редецил® (Redecil®)

Ретиноиды (Россия)

Ретинол/метилурацил (Retinol/Methyluracil)
Дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Мазь д/нар. прим. 10, 20 и 35 г

Показания
- Ожоги.
- Обморожения.
- Эрозии, язвы, трещины.
- Ихтиоз.
- Гиперкератозы.
- Себорейный дерматит.
- Псориаз.
- Атопический дерматит.
- Нейродермит.
- Экзема.
- Атрофия кожи после длительного применения кортикоидных препаратов.

Способ применения и дозы
Местно, наносить тонким слоем 1—2 р/сут (вечером или утром и вечером), курсом 4—12 нед.

Регистрационное удостоверение:
Р № 001031/01-2002 от 23.01.2002

Ретасол® (Retasol®)

Ретиноиды (Россия)

Изотретиноин (Isotretinoin)
Дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Р-р д/нар. прим.

Показания
- Обычные угри.
- Себорея.
- Розацеа.
- Периоральный дерматит.

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 738

Регистрационное удостоверение:
№ 001836/01-2002 от 25.10.2002

Ретиноевая мазь (Retinoic ointment)

Ретиноиды (Россия)

Изотретиноин (Isotretinoin)
Дерматотропные ЛС

Форма выпуска

Мазь 0,05; 0,1%

Показания

- Угри обыкновенные.
- Себорейный дерматит.
- Розацеа.
- Периоральный дерматит.

Способ применения и дозы

Местно, наносить тонким слоем на кожу 1—2 р/сут вечером или утром и вечером, курсом 4—12 нед.

Регистрационное удостоверение:
№ 000556/01-2001 от 25.07.2001

Ретинол (Retinol)

Витамины и витаминоподобные ЛС

Форма выпуска

Драже 3,3 тыс. МЕ
Капли для приема внутрь 16,51 мг/мл
Капс. 3,3; 5; 33; 100 тыс. МЕ
Мазь д/нар. прим. 5 мг/г
Р-р для в/м введения [масляный] 25, 50, 100 тыс. МЕ
Р-р для приема внутрь [масляный] 34,4; 55; 86; 100; 165 тыс. МЕ/мл
Р-р для приема внутрь и нар. прим. [масляный] 34,4; 86 мг/мл
Субст. стабилизированная ВНА/ВНТ-р-р [масляный] 1; 1,7 млн МЕ/г
Субст. стабилизированная БГТ-р-р [масляный] 1; 1,5; 1,7 млн МЕ/г
Субст. стабилизированная токоферолом-р-р [масляный] 1; 1,7 млн МЕ/г
Субст.-гранулы 500 тыс. МЕ/г
Субст.-масса аморфная
Субст.-пор.
Субст.-р-р [масляный] 1,5 млн МЕ/г
Субст.-р-р [масляный] 3,44; 8,6; 55%
Табл., п.о., 33 тыс. МЕ

Механизм действия

Витамин А принимает участие в качестве кофактора в различных биохимических процессах.

Основные эффекты

- Ретинол является необходимым компонентом для нормальной функции сетчатой оболочки глаза: он связывается с опсином (красным пигментом сетчатой оболочки), образуя зрительный пурпур родопсин, необходимый для зрительной адаптации в темноте.
- Витамин А необходим:
  — для роста костей;
  — нормальной репродуктивной функции;
  — эмбрионального развития;
  — для регуляции деления и дифференцировки эпителия (усиливает размножение эпителиальных клеток кожи, омолаживает клеточную популяцию, тормозит процессы кератинизации).

Фармакокинетика

Быстро **абсорбируется** из ЖКТ (в основном из 12-перстной и тощей кишки), требует присутствия желчных кислот, панкреатической липазы, белков и жиров. Водорастворимые препараты абсорбируются быстрее масляных форм. Связь с белками плазмы (липопротеинами) в норме — менее 5%; при чрезмерном употреблении витамина А с пищей и переполнении им депо печени его связь с липопротеинами плазмы может доходить до 65%. Количество связанного витамина А с липопротеинами может увеличиваться при гиперлипопротеинемии. При высвобождении из депо печени витамин А образует комплекс с ретинолсвязываемым белком, в виде которого циркулирует в крови. В небольших количествах проникает в грудное молоко и через плаценту.

Депонируется в печени (приблизительно в объеме 2-годичной потребности взрослого организма), в небольших количествах — в почках, легких. Для мобилизации витамина А из депо требуются цинксодержащие вещества.

Метаболизируется в печени. **Выводится** с калом (невсосавшаяся часть) и почками.

Показания

- Гипо- и авитаминоз А.
- Гастрэктомия.
- Диарея.
- Стеаторея.
- Целиакия.
- Спру.
- Болезнь Крона.
- Синдром мальабсорбции.
- Кистозный фиброз поджелудочной железы.
- Инфекционные (в т.ч. хронические) и простудные заболевания.
- Неполноценное и несбалансированное питание (в т.ч. парентеральное питание).
- Быстрое похудание.
- Никотиновая зависимость.
- Наркомания, алкоголизм.
- Состояние длительного стресса.

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 739

Прием:
— колестирамина;
— колестипола;
— минеральных масел;
— неомицина.
- Гипертиреоз.
- Беременность (в т.ч. многоплодная).
- Период лактации.
- Гемералопия.
- Ксерофтальмия.
- Кератомаляция.

Способ применения и дозы

Внутрь принимают в профилактических и лечебных целях (через 10—15 мин после еды), при необходимости (тяжелое течение, нарушение всасывания в ЖКТ) — **в/м** (в виде масляных р-ров). Р-ры для инъекций подогревают перед введением до температуры тела. В случаях, требующих длительного лечения (заболевания кожи, глаз), курсы в/м инъекций можно чередовать с приемом внутрь.

Внутрь, в/м. При авитаминозах легкой и средней степени взрослым — 33 тыс. МЕ/сут; **при гемералопии, ксерофтальмии** — 50—100 тыс. МЕ/сут; **детям** — 1—5 тыс. МЕ/сут, в зависимости от возраста; **при заболеваниях кожи взрослым** — 50—100 тыс. МЕ/сут; **детям** — 5—20 тыс. МЕ/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипервитаминоз А.

Предостережения, контроль терапии

- Во избежание развития гипервитаминоза А не следует превышать рекомендуемые дозы.
- Суточная потребность в витамине А для взрослого человека — 5 тыс. МЕ (1,5 мг); для беременных — 6,6 тыс. МЕ (2 мг); для кормящих женщин — 8,25 тыс. МЕ (2,5 мг); детям до 1 года — 1,65 тыс. МЕ (0,5 мг); 1—6 лет — 3,3 тыс. МЕ (1 мг); 7—14 лет — 5 тыс. МЕ (1,5 мг). В условиях Крайнего Севера дозы для беременных и кормящих женщин, детей повышаются на 50%.
- В настоящее время ретинол не рекомендуют применять для лечения сухости кожи, морщин, заболеваний глаз, инфекций, не связанных с дефицитом витамина А.
- Для лечения угревой сыпи требуются высокие дозы витамина А, что увеличивает риск токсических осложнений, поэтому при этой нозологии наиболее предпочтительны местные формы витамина А (в т.ч. третиноин или изотретиноин).
- Не доказана эффективность витамина А при лечении почечно-каменной болезни, гипертиреоза, анемии, дегенеративных изменений нервной системы, солнечных ожогов, заболеваний легких, потери слуха, остеоартроза, воспалительных заболеваний кишечника, псориаза.

С осторожностью назначать:
- при алкоголизме;
- при циррозе печени;
- при вирусном гепатите;
- при почечной недостаточности;
- при беременности (особенно I триместр);
- в период лактации;
- в пожилом возрасте;
- в детском возрасте.

Побочные эффекты

- Парентеральное введение — болезненность в месте введения, инфильтрация.

Передозировка

Симптомы острой передозировки
(развиваются через 6 ч после ведения) — **гипервитаминоз А:**
- сонливость;
- вялость;
- двоение в глазах;
- головокружение;
- сильная головная боль;
- тошнота, тяжелая рвота;
- диарея, раздражительность;
- остеопороз;
- кровотечение из десен;
- сухость и изъязвление,возбуждение, слизистой оболочки полости рта;
- шелушение губ, кожи (особенно ладоней);
- спутанность сознания;
- повышение внутричерепного давления (у детей грудного возраста — гидроцефалия, выпячивание родничка).

Симптомы хронической интоксикации:
- потеря аппетита;
- боль в костях;
- трещины и сухость кожи, губ;
- сухость слизистой оболочки полости рта;
- гастралгия;
- рвота;
- гипертермия;
- астения;
- необычайная утомляемость;
- дискомфорт;
- головная боль;
- фоточувствительность;
- поллакиурия;
- никтурия;
- полиурия;
- раздражительность;
- выпадение волос;
- желто-оранжевые пятна на подошвах, ладонях, в области носогубного треугольника;
- гепатотоксические явления;
- внутриглазная гипертензия;
- олигоменорея;
- портальная гипертензия;
- гемолитическая анемия;
- изменения на рентгенограммах костей;
- судороги;

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 740

- фетотоксические явления: у человека — пороки развития мочевыводящей системы;
- задержка роста;
- раннее закрытие эпифизарных зон роста.

Лечение: отмена препарата; симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Минеральные масла	Уменьшают абсорбцию витамина А (может потребоваться повышение его дозы)
Пероральные контрацептивы	Увеличивают концентрацию витамина А в плазме
Препараты Ca^{2+}	Ослабляет эффект, увеличивает риск развития гиперкальциемии
Витамин Е	Снижает токсичность, абсорбцию, депонирование в печени и использование витамина А; высокие дозы витамина Е могут снизить запасы витамина А в организме
Изотретиноин	Увеличивает риск возникновения токсического эффекта
Колестипол	Уменьшает абсорбцию витамина А (может потребоваться повышение его дозы)
Колестирамин	Уменьшает абсорбцию витамина А (может потребоваться повышение его дозы)
Неомициин	Уменьшает абсорбцию витамина А (может потребоваться повышение его дозы)
Тетрациклин	Одновременное применение с витамином А в высоких дозах (50 тыс./ЕД и выше) увеличивает риск развития внутричерепной гипертензии

Синонимы

Видестим (Россия), Витамин А ацетат 1,5 млн МЕ/г (Швейцария), Витамин А ацетат 500 порошкообразный (США), Витамин А пальмитат (Швейцария), Витамин А-ацетат 500 сухой (Дания), Витамин А-ацетат масляная форма (Германия), Витамин А-пальмитат масляная форма (Германия), Ретинокапс (Беларусь), Ретинокапс А (Беларусь), Ретинола ацетат (Беларусь, Россия, Украина), Ретинола ацетат (витамин А) (Россия), Ретинола ацетата гранулы (витамин А) 500 000 МЕ/г (Россия), Ретинола ацетата драже 0,00114 г (витамин А 3300 МЕ) (Россия), Ретинола ацетата раствор в масле (Россия), Ретинола ацетата раствор в масле 33 000 МЕ в капсулах (витамин А) (Беларусь), Ретинола ацетата раствор для инъекций в масле (Россия), Ретинола ацетата таблетки покрытые оболочкой 0,01135 г (витамин А 33000 МЕ) (Россия), Ретинола ацетат-Русфар (Россия), Ретинола пальмитат (Россия, Украина), Ретинола пальмитата 0,00182 г драже (витамин А 3300 МЕ) (Россия), Ретинола пальмитата раствор 1,651% (Россия), Ретинола пальмитата раствор в масле (Россия), Ретинола пальмитата раствор в масле 100 000 МЕ/мл (витамин А) (Россия), Ретинола пальмитата раствор в масле 55% (Россия), Ретинола пальмитата таблетки, покрытые оболочкой, 0,01816 г (витамин А 33 000 МЕ) (Россия), Ретинола раствор в масле (Россия)

Ретинола пальмитат (Retinol palmitate)

Ретиноиды (Россия)

Ретинол (Retinol)
Дерматопротекторы

Форма выпуска

Р-р для приема внутрь в масле 100 000 МЕ/мл

Показания

- нарушения процессов ороговения, салоотделения и заживления.
- Ихтиоз, ихтиозиформные эритродермии.
- Кератодермии.
- Болезнь Девержи.
- Угри.
- Болезни волос.
- Себорея.
- Облысение.
- Нейродермит.
- Псориаз.
- Семейная доброкачественная пузырчатка Хейли—Хейли.
- Вариабельная эритрокератодермия.
- Врожденная пахионихия.
- Лейкоплакии.
- Буллезный эпидермолиз.
- Туберкулез кожи.
- Ульэритема надбровная.
- Фолликулярный дискератоз Дарье.
- Фолликулярный кератоз.
- Состояния, сопровождающиеся сухостью кожи или замедленной эпителизацией.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды 1 р/сут (рано утром или поздно вечером).

Регистрационное удостоверение:
Р № 000550/01-2001 от 24.07.2001

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 741

Ровамицин (Rovamycine)

Рон-Пуленк Рорер (Франция)

Спирамицин (Spiramycin)
Антибиотики, макролиды

Форма выпуска

Табл., п.о., 1,5; 3,0 млн МЕ

Показания

- Инфекции ЛОР-органов (в т.ч. тонзиллиты и синуситы).
- Инфекции нижних дыхательных путей (острая внебольничная пневмония, включая атипичную пневмонию, обострение хронического бронхита).
- Инфекции периодонта.
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, вторичные инфицированные дерматозы, импетиго, эктима, эритразма).
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции половой системы (негонорейной природы).
- Профилактика рецидивов острого суставного ревматизма у пациентов с аллергической реакцией на пенициллины.
- Токсоплазмоз у беременных женщин.
- Профилактика менингококкового менингита в случаях, когда рифампицин противопоказан: эрадикация *Neisseria meningitidis* в носоглотке, а также у больных после проведения лечения и перед возвращением к нормальному образу жизни, а также у лиц, возможно, имевших контакт с воздушно-капельными выделениями больного за 10 дней до его госпитализации.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Взрослым: 2—3 табл. по 3 млн МЕ или 4—6 табл. по 1,5 млн МЕ (т.е. 6—9 млн МЕ) в сутки за 2—3 приема. **Максимальная суточная доза** — 9 млн МЕ.

Детям (с массой тела 20 кг и более): 150—300 тыс. МЕ/кг массы тела в сутки за 2—3 приема. **Максимальная суточная доза** — 300 тыс. МЕ/кг массы тела (табл. по 3 млн МЕ у детей не применяются).

Профилактика менингококкового менингита: взрослым — по 3 млн МЕ 2 р/сут в течение 5 дней; **детям** — по 75 тыс. МЕ 2 р/сут в течение 5 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к препарату или его компонентам.
- Дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Регистрационные удостоверения:
П № 013418/01-2001 от 15.10.2001
П № 013418/02-2002 от 17.01.2002

Роксид (Roxid)

ALEMBIC (Индия)

Рокситромицин (Roxithromycin)
Макролиды

Форма выпуска

Табл., п.о., 150 мг № 10; 300 мг № 8

Механизм действия

Современный полусинтетический антибиотик-макролид для приема внутрь. Реализует свое бактериостатическое действие путем связывания с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка.

Активен в отношении: стрептококков группы А и В, в т.ч. *S. pyogenes, S. agalactiae, S. mitis, S. saunguis, S. viridans, S. pneumoniae; N. meningitidis, B. catarrhalis, B. pertussis, L. monocytogenes, C. diphtheriae, Clostridium* spp., *M. pneumoniae, P. multocida, U. urealyticum, C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci, L. pneumophila, Campylobacter* spp., *G. vaginalis.* Менее активен в отношении: *H. influenzae, B. fragilis, V. cholerae.* Не активен в отношении: Enterobacteriaceae spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

Фармакокинетика

Кислотоустойчив и не разрушается кислым содержимым желудка, при приеме внутрь хорошо **всасывается**. Максимальная **концентрация** в плазме крови достигается через 2 ч после приема. За счет высокой растворимости в липидах Роксид превосходно **проникает** внутри клетки (эффективен в отношении внутриклеточных микроорганизмов) и его концентрация в тканях и жидкостях организма превышает MIC-90. Высокие концентрации создаются в миндалинах, аденоидах, околоносовых пазухах, бронхах, легких, слюне, мокроте, экссудате среднего уха, плевральной и синовиальной жидкостях, деснах, коже, простате, гениталиях. Практически не проникает через ГЭБ. Период полувыведения ($T_{1/2}$) колеблется от 8 до 15 ч. Прием 150 мг 2 р/день или 300 мг 1 р/день обеспечивает сохранение эффективной концентрации в плазме и тканях в течение 24 ч.

Частично **метаболизируется** в печени и **выводится** преимущественно через ЖКТ.

Показания

Противовоспалительное действие связано с ингибированием образования супероксидных ани-

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 742

онов, секреции цитокинов и интерлейкинов, ФНО-α.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых чувствительными к Роксиду микроорганизмами.

- ЛОР-инфекции (тонзиллит, фарингит, синусит, средний отит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония, включая атипичные, бактериальные инфекции при хронических обструктивных заболеваниях легких).
- Инфекции полости рта (в одонтологии и челюстно-лицевой хирургии).
- Кожные инфекции (фолликулит, фурункулез, карбункул, пиодермия, инфицированные язвы).
- Урогенитальные инфекции, кроме гонореи (уретрит, пиелонефрит, простатит, цервикованигит, сальпингит).

Способ применения и дозы

Взрослым: 150—300 мг 2 р/сут за 30 мин до еды или 300 мг 1 р/сут.

Курс лечения 5—10 дней.

Детям: 2,5—5,0 мг/кг веса 2 р/сут.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рокситромицину в анамнезе.
- Грудной возраст (до 2 мес).
- Беременность и лактация.

Предостережения, контроль терапии

У больных с печеночной недостаточностью доза Роксида не должна превышать 150 мг/день.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- диарея.

Со стороны центральной нервной системы:

- головокружение;
- головная боль.

Со стороны кожных покровов:

- сыпь.

Передозировка

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Одновременный прием с эрготамином или его производными может вызвать «эрготизм» — артериальный спазм и тяжелую ишемию.

Регистрационное удостоверение:
П № 011638/01-2000 от 19.01.2000
(табл., п.о., 150, 300 мг)

Рулид (Rulid)

Лаборатории Руссель Диамант/Хехст Мэрион Руссель (Франция)

Рокситромицин (Roxithromycin)
Антибиотики, макролиды

Форма выпуска

Табл., п.о., 50, 100 мг

Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей (острые фарингит, тонзиллит, синусит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, атипичная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы

Внутрь, до приема пищи, запивая достаточным количеством воды, 1—2 р/сут. **Детям** (начиная с 4-летнего возраста): суточная доза 5—8 мг/кг массы тела за 2 приема; при массе тела 12—23 кг суточная доза 50 мг за 2 приема; при массе тела 24—40 кг суточная доза 100 мг за 2 приема.

Длительность курса зависит от показания к применению, тяжести инфекционного процесса и активности возбудителя. У детей длительность приема рокситромицина не должна превышать 10 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст до 4 лет.
- Одновременный прием ЛС типа эрготамина и дигидроэрготамина.

Предостережения, контроль терапии

- Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
- Рекомендуется прекратить грудное вскармливание на время лечения.

С осторожностью назначать:

- при печеночной недостаточности.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Астемизол, цизаприд, пимозидон	Удлинение интервала QT и увеличение их сывороточной концентрации (развитие тяжелых аритмий)
Дигоксин	Увеличение абсорбции данного ЛС
Дизопирамид	Вытесняется из связи с белком, что приводит к повышению его сывороточного уровня

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 743

Группы и ЛС	Результат
Производные эрготамина и эрготаминоподобные сосудосуживающие ЛС	Развитие «эрготизма» и некроз тканей конечностей
Терфенадин	Повышение концентрации данного ЛС (развитие тяжелых желудочковых аритмий)

Регистрационное удостоверение:
П № 011775/03-2002 от 15.05.2002

Румикоз® (Rumycoz®)

ОАО «Отечественные лекарства», Щелковский витаминный завод (Россия)

Итраконазол (Itraconazole)
Противогрибковые ЛС, производное триазола

Форма выпуска

Капс. 100 мг №6, 100 мг №15

Механизм действия и основные эффекты

Итраконазол — синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обуславливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол активен в отношении инфекций, вызываемых дерматофитами (*Trihophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобными грибами и дрожжами (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C.glabrata* и *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schehkii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatilidis*, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибками.

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3—4 часов после приема внутрь.

Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме, а скорость его выведения зависит от регенераций эпидермиса.

Показания

- Дерматомикозы.
- Грибковый кератит.
- Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами.
- Системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз и др.
- Кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в т.ч. вульвовагинальный кандидоз.
- Глубокие висцеральные кандидозы.
- Отрубевидный лишай.

Противопоказания

- Индивидуальная гиперчувствительность к препарату или его составным частям.
- Беременность.
- Прием некоторых препаратов *(см. «Взаимодействие»)*.

Способ применения и дозы

Принимают **сразу после еды**. Дозы, схемы применения и длительность курсов зависят от возбудителя заболевания и локализации процесса.

Схемы применения:

Показание	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 р/сут или 200 мг 1р/сут	1 день 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 р/сут	7 дней 1,5 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 р/сут 100 мг 1 р/сут	7 дней 15 дней
Грибковый кератит	200 мг 1 р/сут	21 день
Поражение высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг/сут		
Оральный кандидоз	100 мг 1 р/сут	15 дней
Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы		

—_.qxd 04.02.05 20:17 Page 744

Локализация онихомикозов	1-я нед	2-я нед	3-я нед	4-я нед	5-я нед	6-я нед	7-я нед	8-я нед	9-я нед
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема Румикоза®			2-й курс	Недели, свободные от приема Румикоза®			3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	Недели, свободные от приема Румикоза®			2-й курс	—	—	—	—

Онихомикоз. Пульс-терапия.
Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме по 2 капс. Румикоза® 2 р/сут (по 200 мг 2 р/сут) в течение одной недели.

Предостережения, контроль терапии

Женщинам детородного возраста необходимо использовать контрацепцию. При лактации следует прекратить грудное вскармливание. Рекомендуется регулярно контролировать функцию печени. Лечение следует прекратить при возникновении нейропатии.

У пациентов с почечной недостаточностью, нарушенным иммунитетом необходима коррекция дозы.

С осторожностью назначать:

- детям;
- пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам;
- при хронической сердечной недостаточности (в т.ч. в анамнезе);
- при серьезных заболеваниях легких;
- при почечной недостаточности;
- при отеках;
- при заболеваниях печени.

Побочные эффекты

- Диспепсия.
- Тошнота.
- Нарушения менструального цикла.
- Аллергические реакции.
- Возможна застойная сердечная недостаточность, отек легких.
- Тяжелое токсическое поражение печени (очень редко).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антацидные препараты	Рекомендуется применение не ранее чем через 2 ч после приема Румикоза®
H_2-гистамино-блокаторы, ингибиторы протоновой помпы	Рекомендуется принимать Румикоз® с кислыми напитками
Пероральные антикоагулянты. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир, саквинавир). Алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат и т.п. противоопухолевые препараты. Расщепляемые ферментом	Необходимо следить за концентрацией этих препаратов в плазме, дозу, если необходимо, следует уменьшить
CYP3A4 блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридин, верапамил). Иммуносупрессивные средства (циклоспорин, такролимус, сиролимус). Другие группы: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпразолам, бротизолам, рифабутин, метилпреднизолон, эбастин, ребоксетин	
Ритонавир, индинавир, кларитромицин, эритромицин и другие ингибиторы CYP3A4	Контролировать дозировку Румикоза®
Рифампицин, рифабутив, фенитоин и другие индукторы печеночных ферментов	Не рекомендуется
Терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, триазолами мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА симвастатин и ловастатин. Блокаторы кальциевых каналов	Нельзя назначать одновременно
Ятраконазол, зидовудин, флувастатин, этинилэстрадиол, норэтистерона, имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфаметазин	Взаимодействия не отмечены

Регистрационное удостоверение:
№ 001739/01-2002 от 23.09.2002

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 745

С

Салициловая кислота (Salicylic acid)

Антисептики и дезинфицирующие ЛС

Форма выпуска

Мазь д/нар. прим. 20, 30, 40, 50, 100 мг/г
Р-р д/нар. прим.
Р-р д/нар. прим. [спиртовой] 10, 20 мг/мл
Субст.-пор.

Механизм действия

Нестероидный противовоспалительный препарат, в настоящее время используется наружно в качестве антисептического ЛС.

Основные эффекты

Оказывает кератолитическое, местно раздражающее, противовоспалительное действие.

Показания

- Воспалительные поражения кожи.
- Инфекционные поражения кожи.
- Ожоги.
- Мозоли, омозолелость.
- Гиперкератоз.
- Бородавки.
- Повышенное потоотделение стоп.
- Выпадение волос.
- Псориаз.
- Обыкновенные угри.
- Жирная себорея.
- Экзема.
- Отрубевидный лишай.
- Дискератоз.
- Ихтиоз.
- Бородавки.
- Отит (входит в состав комбинированных ЛС).

Способ применения и дозы

Местно, наружно. Местно наносят мазь на пораженную область (около 0,2 г на 1 см^2) и закрывают стерильной салфеткой или накладывают стерильную повязку, пропитанную мазью (перед наложением поверхность очищают от некротических тканей, вскрывают пузыри, промывают антисептическим р-ром). Смену повязки производят 1 раз в 2—3 дня до полного очищения от гнойно-некротических масс.

Для лечения мозолей, гиперкератоза, бородавок: наружно, наносят на пораженные участки кожи 1 каплю 1—2 р/день. Мозоли и омозолелости удаляют через 3—4 дня после теплой ножной ванны. При необходимости лечение повторяют. **Максимальная суточная доза для взрослых** — 10 мл (соответствует 2 г салициловой кислоты); **для детей** — 1 мл (соответствует 0,2 г салициловой кислоты). **Курс лечения** — не более 1 нед.

Отит: по 6 капель в слуховой проход 2 р/день. Наружно, обрабатывают пораженную поверхность спиртовым р-ром 2—3 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Не следует наносить препарат на родимые пятна, волосистые бородавки, бородавки в области гениталий или лица.
- При лечении детей необходимо избегать обработки нескольких участков кожи одновременно.
- При попадании на слизистые оболочки необходимо промыть соответствующую область большим количеством воды.

С осторожностью назначать:

- в период беременности применение препарата для лечения мозолей и омозолелостей допустимо лишь на ограниченной поверхности (не более 5 мл);
- необходимо учитывать, что при кожных заболеваниях, протекающих с гиперемией и воспалением (в т.ч. псориатическая эритродермия) или с поверхностными мокнущими поражениями, возможно повышение всасывания салициловой кислоты.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.
- Зуд кожи в месте нанесения.
- Жжение кожи в месте нанесения.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС местного применения	Салициловая кислота может повысить проницаемость кожи и тем самым усилить их поступление в организм

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 746

Группы и ЛС	Результат
Пероральные гипогликемические средства — производные сульфонилмочевины	Всосавшаяся салициловая кислота может усилить побочные эффекты
Метотрексат	Всосавшаяся салициловая кислота может усилить побочные эффекты
Резорцин	Фармацевтически несовместим (образует расплавляющиеся смеси)
Цинка оксид	Фармацевтически несовместим (образует нерастворимый цинка салицилат)

Синонимы
Колломак (Германия), Салициловая кислота (Беларусь, Россия, Румыния), Салициловая мазь (Россия), Салициловая мазь 4% (Россия), Салициловой кислоты раствор спиртовой (Россия), Салициловой кислоты раствор спиртовой 1% (Беларусь, Молдова), Салициловой кислоты раствор спиртовой 2% (Беларусь)

Сильведерм (Silvederma)

Laboratorio Aldo-Union S.A. (Испания)

Сульфадиазин серебра
(Sulfadiazine, silver salt)
Противомикробные ЛС, сульфаниламиды

Форма выпуска
Крем для наружного применения 1% (тубы пластиковые) 50 г, крем для наружного применения 1% (банки пластиковые) 500 г
Аэрозоль для наружного применения 1 % (баллоны аэрозольные алюминиевые) 50 мл

Механизм действия
Бактерицидные свойства Сильведерма обусловлены активностью ионов серебра, которые высвобождаются в ране в результате диссоциации серебряной соли сульфадиазина: высвобождение ионов серебра идет постепенно (умеренная диссоциация), обеспечивая постоянство антимикробного эффекта. Бактерицидная активность ионов серебра дополняется бактериостатическим эффектом сульфадиазина (также высвобождающегося в процессе диссоциации серебряной соли сульфадиазина).

Основные эффекты
- Обладает антимикробными бактерицидными свойствами широкого спектра действия.
- Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов рода кандида и дерматофитов.
- Характеризуется умеренной осмотической активностью.
- Не обладает некролитическими свойствами.

Фармакокинетика
При местном применении возможно всасывание с поврежденной ожоговой или раневой поверхности до 1% ионов серебра и до 10% сульфадиазина от общего количества нанесенной на рану серебряной соли сульфадиазина.

Показания
- Профилактика развития инфекции свежих ожоговых поверхностей.
- Лечение раневых и ожоговых поверхностей в первой фазе раневого процесса со слабо выраженной экссудацией.
- Лечение ран и ожогов I—IIIA ст. во второй и третьей стадии раневого процесса.
- Лечение трофических язв, пролежней, длительно незаживающих ран, в т.ч. ран культи.

Способ применения и дозы
Местно.
После хирургической обработки раны и удаления некротических тканей на поврежденную поверхность нанести крем тонким слоем (2—4 мм) или распылить аэрозоль под повязку или открытым способом.
Повязку менять 1—2 р/сут. Длительность лечения до 3-х нед.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Лактация.
- Детский возраст (до 1 года).
- Глубокие гнойные раны и ожоговые поверхности с обильной экссудацией.

Побочные эффекты
Местные — обычно проходят самостоятельно через 5—10 мин после наложения повязки:
- жжение;
- боль.

Со стороны системы крови (при длительном применении на обширных ожоговых поверхностях)**:**
- лейкопения.

Другие эффекты:
- диспептические расстройства;
- аллергические реакции.

Регистрационные удостоверения:
П N 014268/01 от 28.10.2002 (крем)
П N 014268/02-2002 от 28.10.2002 (аэрозоль)

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 747

Скин-кап (Skin-cap)

Cheminova Internacional S.A. (Испания)

Пиритион цинк (Pyrithione zinc)
Дерматотропные ЛС

Форма выпуска и состав

Шампунь 1% по 150 мл в пластиковом флаконе
Каждые 100 мл шампуня содержат:
Активное вещество — цинк пиритион активированный 1%
Крем для наружного применения 0,2% в тубах по 50 г
100 г крема содержат:
Активное вещество — цинк пиритион активированный 0,2 %
Аэрозоль для наружного применения 0,2% по 70 г в алюминиевом аэрозольном баллоне
100 г аэрозоля содержат:
Активное вещество — цинк пиритион активированный 0,2%

Основные эффекты

- Обладает противовоспалительной активностью.
- Обладает антибактериальной активностью в отношении стрептококков, стафилококков, синегнойной и кишечной палочки, протей и других микроорганизмов.
- Противогрибковая активность особенно выражена при действии на *Pityrosporum ovale* и *Pityrosporum orbiculare*.

Фармакокинетика

Депонируется в эпидермисе и поверхностных слоях дермы. Системная **абсорбция** происходит медленно. Обнаруживается в крови в следовых количествах.

Показания

- Псориаз (шампунь, крем, аэрозоль).
- Себорейный дерматит (шампунь, крем, аэрозоль).
- Зуд (шампунь).
- Перхоть (шампунь).
- Жирная и сухая себорея (шампунь).
- Атопический дерматит (крем, аэрозоль, шампунь).
- Сухость кожи (крем).
- Нейродермит (крем, аэрозоль).
- Экзема (крем, аэрозоль).

Способ применения и дозы

Наружно.

Шампунь: нанести небольшое количество на смоченные волосы и помассировать кожу головы, промыть, нанести еще раз, через 5 мин тщательно промыть большим количеством воды. Применять 2—3 р/нед в течение первых 2 нед. Курс лечения при псориазе 5 нед, при себорее 2 нед. В качестве профилактики рецидивов: 1— 2 р/нед.

Крем: наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 2 р/сут. Курс лечения при псориазе 1—1,5 мес, при атопическом дерматите — 3—4 нед.

Аэрозоль: распылять на пораженные участки кожи с расстояния 15 см 2—3 р/сут до достижения клинического эффекта. Курс продолжать в течение 1 нед после исчезновения симптомов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Ранний детский возраст (до 1 года — для крема и аэрозоля).

Предостережения, контроль терапии

- Возможно применение по абсолютным показаниям в периоды беременности и кормления грудью.
- В случае попадания препарата в глаза промыть их большим количеством холодной воды.
- При попадании препарата в ЖКТ промыть желудок с использованием активированного угля и назначить солевые слабительные.
- Шампунь Скин-кап не влияет на естественный цвет и состояние волос.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции.

Регистрационные удостоверения:
П № 012231/01 от 25.09.2003 (шампунь)
П № 012231/02 от 25.09.2003 (крем)
№ 012231/01-2000 от 13.09.2000 (аэрозоль)

Спрегаль (Spregal)

Лаборатории «ФАРМИЖЬЕН-СКАТ» (Франция)

Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид (Esdepallethrine/Piperonyl butoxide)
Препарат для лечения чесотки

Форма выпуска

Аэроз. д/нар. прим. в баллонах

Механизм действия

Фармакологическая активность обусловлена наличием компонентов, обладающих инсектицидными свойствами.

Эсдепалетрин — нейротоксичный яд для насекомых. Механизм действия заключается в нарушении катионного обмена мембран нервных клеток.

Пиперонила бутоксид усиливает эффекты эсдепалетрина.

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 748

Показания
- Чесотка.

Способ применения и дозы
- Препарат тщательно **наносят** на поверхность тела (кроме головы и лица) с расстояния 20—30 см от поверхности кожи в следующей последовательности — сначала на туловище, потом на конечности (обработанные участки кожи начинают лосниться). Особенно тщательно препарат наносят между пальцами рук, ног, в области подмышек, на все сгибы и пораженные участки и оставляют на коже на 12 ч. Через 12 ч необходимо вымыться с мылом и вытереться. Как правило, однократного применения спрегаля достаточно. Однако следует иметь в виду, что даже в случае эффективно проведенного лечения зуд и другие симптомы могут наблюдаться еще 8—10 дней. Если по истечении этого срока симптомы сохраняются, можно нанести препарат повторно.
- При лечении детей и новорожденных во время распыления препарата необходимо закрыть им нос и рот салфеткой; в случае смены пеленок необходимо заново обработать всю зону ягодиц. При локализации расчесов на лице их обрабатывают ватным тампоном, смоченным спрегалем.

Противопоказания
- Бронхиальная астма, обструктивный бронхит.
- Индивидуальная непереносимость.

Препарат противопоказан при вышеперечисленных заболеваниях только из-за аэрозольной формы. В этом случае, возможно нанесение препарата на кожу ватным тампоном, предварительно смоченным спрегалем.

Предостережения, контроль терапии
- Препарат распылять в хорошо проветриваемом помещении.
- Во избежание вторичного заражения необходимо продезинфицировать постель и одежду.
- Одного баллончика препарата достаточно для лечения 3—4 человек.
- Избегать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки. При случайном попадании в глаза тщательно промыть их теплой водой.
- Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения препарата в периоды беременности и лактации не проводилось.

Побочные эффекты
Местные реакции:
- очень редко возникает ощущение легкого пощипывания или жжения.

Регистрационное удостоверение:
П № 012309/01-2000 от 10.10.2000

Спрей-пакс (Spray-pax)

Лаборатории «ФАРМИЖЬЕН-СКАТ» (Франция)

Пиретрума экстракт/пиперонила бутоксид (Pyrethrum extract/Piperonyl butoxide)
Противопедикулезные ЛС

Форма выпуска
Спрей д/нар. прим. в баллоне

Механизм действия
Фармакологические эффекты обусловлены наличием компонентов, обладающих инсектицидным действием. Препарат содержит натуральные пиретрины (экстракт цветков пиретрума) и пиперонила бутоксид, усиливающий педикулоцидное действие пипетрина.

Показания
- Лобковый педикулез.

Способ применения и дозы
Кратковременными нажатиями на распылительную головку нанести препарат на волосистую область лобка и оставить на 30 мин, затем вымыть мылом и тщательно промыть водой.

Для полного уничтожения лобковых вшей и гнид достаточно однократного применения препарата.

Противопоказания
- Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Предостережения, контроль терапии
Избегать попадания в глаза и на слизистые. В случае попадания в глаза обильно промыть их водой.

Рекомендуется одновременное лечение сексуальных партнеров и дезинфицирование одежды и постельных принадлежностей.

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

Побочные эффекты
В редких случаях возможно быстро проходящее раздражение кожи.

Взаимодействие
Не описано.

Регистрационное удостоверение:
П № 013676/01-2002 от 26.02.2002

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 749

Сульфасалазин (Sulfasalazine)

Сульфаниламиды

Форма выпуска

Табл. 0,5 г
Табл., п. киш.-раств. об., 0,5 г

Механизм действия

В стенке кишки диссоциирует на 5-аминосалициловую кислоту, обусловливающую противовоспалительные свойства сульфасалазина, и сульфапиридин — конкурентный антагонист парааминобензойной кислоты, обладающий противомикробной бактериостатической активностью. Действует в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

Механизм действия, определяющий эффективность ЛС при ревматоидном артрите, до конца не ясен. Один из наиболее вероятных связан с ингибицией ядерного фактора транскрипции В, который регулирует транскрипцию генов многих медиаторов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении. Кроме того, сульфасалазин подавляет синтез ФНО-α посредством индукции апоптоза макрофагов. Компоненты сульфасалазина — сульфапиридин и 5-АСК не обладают подобной активностью.

Фармакокинетика

Сульфасалазин нерастворим в воде, практически **не всасывается** в желудке и тонкой кишке, поэтому **плохо абсорбируется** из ЖКТ (не более 10%). Большая часть ЛС достигает толстой кишки, где под влиянием кишечных бактерий происходит его расщепление на исходные составляющие: 5-АСК и сульфапиридин. Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием сульфапиридина — 60—80% и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). **Связывается** с белками плазмы: сульфасалазин — 99%, сульфапиридин — 50%, 5-АСК — 43%. Сульфапиридин подвергается **метаболизму** в печени путем гидроксилирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК — путем ацетилирования. $T_{1/2}$ сульфасалазина составляет 5—10 ч, сульфапиридина — 6—14 ч, 5-АСК — 0,6—1,4 ч. **Выводится** через кишечник — 5% сульфапиридина и 67% 5-АСК, почками — 75—91% всосавшегося сульфасалазина (в течение 3 дней).

Показания

- Ревматоидный артрит.
- Неспецифический язвенный колит.
- Болезнь Крона.

Способ применения и дозы

Внутрь по 0,5—1 г 4 р/сут.
Максимальная разовая доза — 1 г.
Максимальная суточная доза — 4 г.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Анемия, порфирия, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 5 лет).

Предостережения, контроль терапии

При длительном лечении необходимо:
- наблюдение за пациентами;
- контроль картины крови: общий анализ в первые 3 мес проводится 1 раз в 2—4 нед, затем — каждые 3 мес.

При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости прием сульфасалазина необходимо отменить.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, требующие немедленной отмены ЛС:
- реакция гиперчувствительности (встречаются редко): поражение кожи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия;
- «сульфасалазиновый» синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени.

Побочные эффекты, требующие внимания:
Со стороны системы крови:
- лейкопения.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- диарея (30%);
- потеря аппетита;
- боли в животе;
- диспепсия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;
- лихорадка;
- головокружение.

Аллергические реакции:
- фотосенсибилизация (> 10%);
- крапивница;
- кожный зуд.

Со стороны половой системы:
- олигоспермия;
- бесплодие.

Со стороны иммунной системы:
- очень редко — положительный АНФ;
- волчаночноподобный синдром.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боль в области живота, головокружение.

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 750

Лечение: промывание желудка; форсированный диурез; симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты	Удлинение протромбинового времени и повышение риска развития кровотечений
Гепатотоксичные ЛС	Усиление побочных эффектов ЛС
Гипогликемические ЛС (производные сульфонил мочевины)	Усиление выраженности гипогликемического действия
Иммунодепрессанты	Усиление побочных эффектов иммунодепрессантов
Нефротоксичные ЛС	Усиление побочных эффектов ЛС
Противоэпилептические ЛС	Усиление побочных эффектов противоэпилептических ЛС
Цитостатики	Усиление побочных эффектов цитостатиков

Синонимы

С.А.С. 500 (Канада), Сульфасалазин (Словения)

Сумамед (Sumamed)

Pliva (Хорватия)

Азитромицин (Azithromycin)
Макролиды

Форма выпуска

Табл. 125, 500 мг
Капс. 250 мг
Пор. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл
Сумамед форте (Sumamed forte)
Пор. д/сусп. форте 200 мг/5 мл, фл. 20 или 30 мл
Сумамед иньекционный
Лиоф. для приготовления р-ра д/инф. 500 мг (фл.)

Механизм действия

Связывается с 50S-субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет биосинтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие). В терапевтических концентрациях проявляет бактерицидное действие при накоплении в тканях.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении ряда грамположительных бактерий: *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S.agalactiae*, стрептококки групп *C, F* и *G, Staphylococcus aureus, S. epidermidis*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae* и *H. ducreyi, M. catarrhalis, B. pertussis, B. parapertussis, N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis, B. melitensis, H. pylori, G. vaginalis*. Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp. Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в т.ч.: *L. pneumophila, C. trachomatis* и *C. pneumoniae, M. pneumoniae, U. urealyticum, L. monocytogenes, T. pallidum, B. burgdoferi*.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Сумамеда в виде таблетки **биодоступность** — 37% (эффект «первого прохождения»), в виде инфузии биодоступность — 100%, C_{max} в сыворотке достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Однако в тканях и в клетках концентрация азитромицина в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. **Связывание** с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): капсулы — снижается C_{max} (на 52%) и AUC (на 43%); суспензия — увеличивается C_{max} (на 46%) и AUC (на 14%); таблетки — увеличивается C_{max} (на 31%), не изменяется AUC. В печени деметилируется, теряя активность. Плазменный Cl — 630 мл/мин 50% выводится с желчью в неизмененном виде, 6% — с мочой. У пожилых мужчин (65—85 лет) параметры фармакокинетики не изменяются, у женщин — увеличивается C_{max} (на 30—50%), у детей в возрасте 1 года — 5 лет — снижаются C_{max}, $T_{1/2}$, AUC.

Хорошо **проникает** в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким PH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность препарата **накапливаться**, преимущественно в лизосомах, особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. **Концентрация** азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспале-

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 751

ния в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3- и 5-дневные) курсы лечения.

Элиминация из сыворотки проходит в 2 этапа: $T_{1/2}$ составляет 14—20 ч между 8 и 24 ч после приема препарата и 41 ч в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

Выводится в основном с желчью в неизмененном виде и небольшая часть через почки.

Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: бактериальный бронхит, интерстициальная и альвеолярная пневмония.
- Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.
- Инфекции, передающиеся половым путем: неосложненный и осложненный уретрит/цервицит.
- Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Способы применения и дозы

Внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина, за исключением табл. 500 мг).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы)	500 мг (1 табл. или 2 капс.)	Однократно в течение 3 дней
Хроническая мигрирующая эритема	1-й день — 1 г (2 табл. по 500 мг), со 2-го по 5-й день — 500 мг (1 табл.)	1 р/сут в течение 5 дней
Инфекции, передающиеся половым путем. При хламидиозе верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов	1 г (2 табл. по 500 мг) 3 г (по 1 г 1 р/нед)	Однократно Однократно раз в неделю
Заболевания желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori**	1 г (2 табл. по 500 мг)	Однократно в сутки в течение 3 дней

* В сочетании с антисекреторным средством и другими ЛС по решению врача.

Детям назначают Сумамед с учетом массы тела. Детям с массой тела более 10 кг из расчета: в 1-й день — 10 мг/кг массы тела; в последующие 4 дня — по 5 мг/кг. Возможен 3-дневный курс лечения; в этом случае разовая доза составляет 10 мг/кг. Курсовая доза — 30 мг/кг массы тела.

Доза препарата и введение инъекционной формы:

Внебольничная пневмония: 500 мг 1 р/день в/в в течение, как минимум, 2 дней. После в/в терапии лечение может быть продолжено п/о приемом азитромицина в дозе 500 мг 1 р/день для завершения 7—10-дневной терапии. Время перехода на п/о лечение определяется врачом в соответствии с клинической картиной реакции на лечение.

Воспалительное заболевание органов таза: 500 мг 1 р/день в/в в течение 1 или 2 дней. После в/в терапии лечение может быть продолжено п/о приемом азитромицина в дозе 250 мг 1 р/день для завершения 7-дневной терапии. Время перехода на п/о лечение определяется врачом в соответствии с клинической картиной реакции на лечение. Рекомендуется, чтобы 500-мг доза азитромицина, приготовленная, как описано ниже, вводилась в течение 60 мин.

Сумамед не должен вводиться в виде болюсной или внутримышечной инъекции!

Приготовление р-ра для инъекций:

Восстановление. Приготовьте начальный р-р Сумамеда для инъекции путем добавления 4,8 мл стерильной воды для инъекций в 500-мг ампулу и встряхните ампулу до полного растворения препарата. Каждый миллилитр восстановленного р-ра содержит 100 мг азитромицина. Восстановленный р-р остается стабильным в течение 24 ч, если хранится при температуре ниже 25° С.

Перед введением р-р необходимо осмотреть визуально на предмет наличия частиц. Если в р-ре есть частицы, р-р должен быть уничтожен.

Разведение. Восстановленный р-р должен быть далее разведен перед введением, как это описано ниже.

Для обеспечения концентрации в рамках 1,0—2,0 мг/мл, для медленной продолжительной инъекции, добавьте восстановленный р-р в один из следующих растворителей:

- нормальный солевой (0,9 % хлорида натрия);
- 5% декстрозы;
- р-р Рингера:

Концентрация азитромицина во вводимом р-ре, мг/мл	Количество растворителя, мл
1,0	500
2,0	250

_.qxd 04.02.05 20:17 Page 752

Р-р, разведенный в соответствии с инструкцией, сохраняет стабильность в течение 24 ч, если хранится при температуре ниже 25° С, или в течение 7 дней, если хранится при температуре 5° С.

Несовместимость. Несовместимость с рекомендованными р-рами не отмечалась.

Особые условия хранения. Хранить при температуре ниже 25° С.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:

- учитывать, что наблюдаемые побочные явления и измененные показатели исчезают или нормализуются через 2—3 нед после прекращения лечения;
- в случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

С осторожностью назначать:

- при беременности (клинический опыт применения недостаточен);
- при кормлении грудью (клинический опыт применения недостаточен).

Побочные эффекты

При применении азитромицина побочные явления встречаются редко.

Со стороны пищеварительной системы:

- вздутие;
- тошнота;
- рвота;
- понос;
- боль в животе;
- возможно обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны кожных покровов:

- кожные высыпания.

Со стороны системы кроветворения:

- нейтрофилия;
- эозинофилия.

Передозировка

Симптомы: проявляются в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса.

Лечение: необходимо вызвать рвоту и по возможности скорее обратиться к врачу.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды (алюминий и магнийсодержащие)	Замедление и снижение абсорбции сумамеда (необходим интервал 2 ч между приемом препарата и антацида)
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению (карбамазепин, терфенадин, циклоспорин, гексобарбитал и фенитоин)	В отличие от большинства макролидов азитромицин не связывается с ферментами цитохрома Р450. К настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдалось
Варфарин	У здоровых добровольцев не отмечено усиления антикоагуляционного эффекта при совместном назначении с варфарином в дозе 15 мг, однако имеются три сообщения о повышении гипопротромбинемического эффекта варфарина при лечении азитромицином
Дигоксин	Имеются сообщения о двух случаях повышения концентрации дигоксина при одновременном приеме с азитромицином
Карбамазепин, теофиллин, терфенадин, фенитоин, циклоспорин	Не отмечено усиления выраженности эффектов указанных препаратов при одновременном приеме с сумамедом
Триазолан	Снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолана
Эрготамин, дигидроэрготамин	Нет данных о возможном взаимодействии деривативов эрготамина и азитромицина
Этанол и пища	Замедление и снижение абсорбции сумамеда

Регистрационные удостоверения:

П № 015662/02 от 08.07.2004 (капс.)
П № 015662/02 от 08.07.2004 (табл.)
П № 015662/03 от 08.07.2004 (пор. д/усп. орал.)
П № 011923/01-2000 от 11.05.2000 (пор. д/усп. форте)
П № 015662/01 от 17.05.2004 (лиоф. д/инф.)

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 753

Т

Таваник (Tavanic)

Hoechst Marion Roussel (Германия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска

Р-р д/ин. 500 мг, фл. 100 мл
Табл. 250, 500 мг

Основные эффекты

Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo: E. faecalis, S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans, E. cloacae, E. aerogenes, E.agglomerans, E. sakazakii, E. coli, H. influenzae, H. parainfluenzae, K. pneumoniae, K. oxytoca, L. pneumoniae, M. catarrhalis, P. mirabilis, P. aeruginosa, P. fluorescens C. pneumoniae, M. pneumoniae, A. anitratus, A. baumannii, A. calcoaceticus, B. pertussis, C. diversus, C. freundii, M. morganii, P. vulgaris, P. rettgeri, P. stuartii, S. marcescens, C. perfringens.*

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики после разового в/в введения 500 мг левофлоксацина составляют: C_{max} — 6,2 ± 1,0 мкг/мл, T_{max} — 1,0 ± 0,1 ч, $T_{1/2}$ — 6,4 ± 0,7 ч.

Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен плазменному профилю после орального приема препарата.

Левофлоксацин преимущественно **выводится** через почки в неизмененном виде.

Показания

- Синусит (воспаление придаточных пазух носа).
- Обострение хронического бронхита.
- Внебольничная пневмония.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы

В/в (капельно, медленно) — 500 мг р-ра таваника д/ин. 1—2 р/сут. Продолжительность инфузии — не менее 60 мин. Через несколько дней лечения (если позволяет состояние пациента) можно перейти на прием препарата **внутрь** в той же дозе.

Дозы зависят от характера, тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. При нормальной функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) можно рекомендовать следующий режим дозирования препарата:

- **синусит (воспаление придаточных пазух носа)**: 500 мг, 1 р/сут, 10—14 дней;
- **обострение хронического бронхита:** 250—500 мг, 1 р/сут, 7—10 дней;
- **внебольничная пневмония**: 500 мг, 1—2 р/сут, 7—14 дней;
- **осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** 250 мг, 1 р/сут, 7—10 дней;
- **инфекции кожи и мягких тканей**: 250—500 мг, 1—2 р/сут, 7—14 дней.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но не должна превышать 14 дней. Как и при применении других антибиотиков, лечение тавaником (инфузионный р-р или таблетки) рекомендуется продолжать не менее 48—78 ч после нормализации температуры тела или после эрадикации возбудителя. Не следует прерывать или досрочно прекращать лечение тавaником без консультации с врачом.

Р-р д/ин. таваника совместим с 0,9% р-ром натрия хлорида, 5% р-ром глюкозы, 2,5% р-ром Рингера с глюкозой, комбинированными р-рами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

При нарушении функции печени не требуется коррекция доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени.

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому **при нарушении функции почек** необходимо применять следующий режим дозирования Таваника:

Клиренс креатинина	**250 мг/24 ч**	**500 мг/24 ч**	**500 мг/12 ч**
	1-я доза 250 мг	**1-я доза** 500 мг	**1-я доза** 500 мг
		Затем	
50—20 мл/мин	по 125 мг/24 ч	250 мг/24 ч	250 мг/12 ч

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 754

Клиренс креатинина	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
		Затем	
19—10 мл/мин	по 125 мг/48 ч	125 мг/24 ч	125 мг/12 ч
		Затем	
Менее 10 мл/мин (включая гемодиализ и ДАПД*)	по 125 мг/48 ч	125 мг/24 ч	125 мг/24 ч

*После гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа (ДАПД) не требуется введения дополнительных доз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам.
- Эпилепсия.
- Поражение сухожилий при предшествующем применении хинолонов.
- Детский или подростковый возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- У лиц пожилого возраста иметь в виду возможные возрастные нарушения функции почек.
- При сахарном диабете учитывать возможность развития гипогликемии.
- При миастении возможно развитие мышечной слабости.
- При тяжелой пневмококковой пневмонии можно не получить оптимального терапевтического эффекта.
- При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, может потребоваться комбинированное лечение.
- При подозрении на псевдомембранозный колит немедленно отменить препарат.
- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен гемолиз.
- При нарушении рекомендуемой продолжительности инфузии возможны усиленное сердцебиение, транзиторное падение АД, сосудистый коллапс (немедленно прекратить инфузию).
- Для предотвращения фотосенсибилизации избегать сильного солнечного или УФ-облучения.
- Избегать выполнения работ, требующих концентрации внимания и быстрой реакции (например, управление автомобилем).

Побочные эффекты*

Кожные реакции и общие реакции гиперчувствительности:

- иногда — зуд и покраснение кожи;
- редко — анафилактические и анафилактоидные реакции: крапивница, бронхоспазм, удушье, отек кожи и слизистых оболочек;
- очень редко — фотосенсибилизация;
- в отдельных случаях — синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема могут развиться через несколько минут или часов после введения первой дозы препарата. Общим реакциям гиперчувствительности иногда предшествуют более легкие кожные реакции.

Со стороны пищеварительной системы:

- часто — тошнота, диарея;
- иногда — потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения;
- редко — кровавый понос — как признак воспаления кишечника и псевдомембранозного колита.

Нарушения обмена веществ:

- очень редко — гипогликемия («волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь).

Со стороны центральной нервной системы:

- иногда — головная боль, головокружение и/или оцепенение, сонливость, нарушения сна;
- редко — неприятные ощущения (например, парестезии в кистях рук), дрожь, беспокойство, страх, приступы судорог и спутанность сознания;
- очень редко — нарушения зрения, слуха, вкуса и обоняния, понижение тактильной чувствительности, галлюцинации и депрессия, двигательные расстройства.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- редко — усиленное сердцебиение, снижение АД;
- очень редко — коллапс, шок.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- редко — тенденит, атралгия, миалгия;
- очень редко — разрыв сухожилий, чаще — ахиллова (возможен в течение 48 ч после начала лечения, носит двусторонний характер); мышечная слабость;
- в отдельных случаях — рабдомиолиз.

Со стороны печени и почек:

- часто — повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы);
- иногда — повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови;
- очень редко — гепатит; интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны системы кроветворения:

- иногда — эозинофилия, лейкопения;
- редко — нейтропения; тромбоцитопения;
- очень редко — агранулоцитоз;

*Часто — 1—10%; иногда — менее 1%; редко — 0,1%; очень редко — менее 0,01%; в отдельных случаях — единичные сообщения.

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 755

- в некоторых случаях — гемолитическая анемия; панцитопения.

Прочие эффекты:
- иногда — астения;
- очень редко — лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит

Передозировка
Симптомы: спутанность и нарушение сознания, головокружение, приступы судорог.
Лечение: симптоматическое. Левофлоксацин не выводится при диализе. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов — не менее 2 ч)
ГКС	Повышение риска разрыва сухожилий
НПВС	Снижение порога судорожной готовности
Соли железа	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов — не менее 2 ч)
Сукральфат	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов — не менее 2 ч)
Бикарбонат натрия	Несовместимость в одной капельнице
Гепарин	Несовместимость в одной капельнице
Пробенецид	Замедление выведения Таваника
Фенбуфен	Снижение порога судорожной готовности
Циклоспорин	Замедление выведения циклоспорина
Циметидин	Замедление выведения Таваника

Регистрационные удостоверения:
П № 012242/01-2000 от 19.09.2000
П № 012242/02-2000 от 19.09.2000

Таривид (Tarivid)

Авентис Фарма Лтд. (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacine)
Противомикробные ЛС, фторхинолоны

Форма выпуска
Табл., п.о., 200 мг

Механизм действия
Блокирует фермент ДНК-гиразы в бактериальных клетках.

Основные эффекты
Высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Yersinia* spp., *Providencia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma* spp., *Vibrio* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia* spp. Активен в отношении *Staphylococcus* spp. Умеренно активен в отношении Acinetobacter spp., *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp. Активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium leprae* и др. Неактивен в отношении *Treponema pallidum* и большинства анаэробных бактерий.

Показания
- Инфекции дыхательных путей (за исключением пневмококковой).
- Инфекции ЛОР-органов (за исключением острого тонзиллита).
- Инфекции брюшной полости и желчевыводящих путей.
- Инфекции почек, мочевыводящих путей, предстательной железы, уретры.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Способ применения и дозы
Внутрь, до или во время еды, глотая целиком и запивая водой. **Средняя суточная доза для взрослых** — от 200 до 600 мг. **Продолжительность лечения** — 7—10 дней. Дозу до 400 мг/сут можно назначать в 1 прием, предпочтительно утром. При тяжелых инфекциях или при лечении больных с избыточным весом суточная доза может быть увеличена до 600 мг.

При неосложненных инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей препарат назначают в дозе 200 мг/сут.

При почечной недостаточности доза должна быть уменьшена в зависимости от клиренса креатинина: 50—20 мл/мин — 200 мг 1 р/сут, менее 20 мл/мин — 200 мг 1 р/2 сут, гемодиализ — 100 мг 1 р/сут.

При печеночной недостаточности суточная доза — 400 мг.

Регистрационное удостоверение:
П № 014520/01-2002 от 13.11.2002

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 756

Тербизил (Terbisil)

Gedeon Richter (Венгрия)

Тербинафин (Terbinafine)
Противогрибковые ЛС

Форма выпуска

Крем 1%
Табл. 125, 250 мг

Механизм действия

Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стеринов. Это приводит к дефициту эргостерина и накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба.

Тербинафин обладает фунгицидной активностью в отношении дерматофитов, дрожжеподобных грибов и некоторых диморфных грибов, а в отношении дрожжевых грибов в зависимости от вида — фунгицидной или фунгистатической.

При приеме внутрь и наружном применении тербинафин эффективен при инфекциях, вызванных дерматофитами, такими, как *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*, а также дрожжеподобными грибами рода *Candida*. При наружном применении тербинафин также активен в отношении *Pityrosporum orbiculare (Malassezia furfur*).

Показания

Таблетки 125 мг:
- микозы волосистой части головы.

Таблетки 250 мг:
- онихомикозы;
- микозы кожи;
- тяжелые распространенные микозы (тела, ног, стоп);
- микозы волосистой части головы, вызванные дерматофитами.

Крем:
- микозы кожи, вызванные дерматофитами и дрожжеподобными грибами (в основном рода *Candida*);
- разноцветный лишай.

Способ применения и дозы

Длительность курса определяется видом возбудителя и тяжестью заболевания.

При онихомикозе продолжительность лечения составляет 6—12 нед и определяется скоростью роста здорового ногтя.

При дерматомикозах стоп — 2—6 нед.

При дерматомикозах туловища, голеней — 2—4 нед.

При микозах волосистой части головы — 4 нед.

У детей старше 2 лет при микроспории волосистой части головы препарат назначают 1 р/сут. Доза зависит от массы тела: от 12 до 20 кг — 62,5 мг, от 20 до 40 кг — 125 мг, более 40 кг — 250 мг. **Взрослым** — по 250 мг 1 р/сут.

Тербизил в форме крема применяют 1—2 р/сут. Средняя продолжительность курса **при дерматомикозе туловища или ног** — 1—2 нед; **при дерматомикозе стоп** — 2—4 нед; **при кандидозе кожи** — 1—2 нед; **при разноцветном лишае** — 2 нед.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Опухоли.
- Заболевания крови и обмена веществ.
- Патология сосудов конечностей.
- Беременность.
- Лактация (кормление грудью на время лечения прекращают).
- Детский возраст (до 2 лет).

Предостережения, контроль терапии

При разноцветном лишае тербизил следует назначать только местно. Применение таблеток при онихомикозе возможно в случае тотального поражения большинства ногтей, при выраженном подногтевом гиперкератозе или при неэффективности предшествующей местной терапии. Необходимо регулярно производить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок. У больных с выраженным нарушением функции почек или печени требуется снижение дозы. Следует избегать попадания крема на слизистые оболочки.

Удаления ногтевых пластинок при лечении онихомикоза кистей и стоп в течение 6 нед не требуется.

Побочные эффекты:

- ощущение тяжести и боли в эпигастральной области, нарушение вкуса, снижение аппетита, тошнота, диарея, холестаз;
- возможны: нейтропения, тромбоцитопения, кожные аллергические реакции;
- чувство жжения, покраснение кожи и зуд.

Взаимодействие

Гистаминовые H_2-блокаторы подавляют биотрансформацию тербизила, повышают его концентрацию в плазме. Терфенадин снижает, а рифампицин повышает клиренс тербизила.

Регистрационные удостоверения:
П № 013952/02-2002 от 24.04.2002 (крем)
П № 013952/01-2002 от 24.04.2002 (табл.)

Тербинафин (Terbinafine)

Противогрибковые ЛС

Форма выпуска

Гель д/нар. прим. 10 мг/мл

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 757

Крем д/нар. прим. 10 мг/г
Мазь д/нар. прим. 10 мг/г
Р-р д/нар. прим. 10 мг/мл
Спрей д/нар. прим. 10 мг/мл
Субст.
Субст.-пор.
Табл. 125, 250 мг

Механизм действия

Тербинафин, ингибируя скваленэпоксидазу в клеточной мембране гриба (не относящуюся к системе цитохрома Р450), специфически подавляет ранний этап синтеза стеролов в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и гибели клетки гриба.

Основные эффекты

- Противогрибковый препарат для перорального и местного применения.

В низких концентрациях обладает фунгицидной активностью в отношении:

- Дерматофитов (*Trychophyton rubrum, Trychophyton mentagrophytes, Trychophyton verrucosum, Trychophyton violaceum, Trychophyton tonsurans, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum*).
- Плесневых грибов (в основном *Candida albicans*).
- При местном применении — *Pityrosporum orbiculare*.
- Активность в отношении дрожжей носит фунгицидный или фунгистатический характер в зависимости от вида грибов.
- МПК для *Trychophyton rubrum* — 0,001—0,06 мкг/мл.
- При онихомикозах кистей эффективность лечения составляет 95%, при онихомикозах стоп — более 90%.
- При хронических дерматофитиях гладкой кожи ремиссия достигается у 75—95% больных.
- Субъективное улучшение при лечении прогрессирующего кандидоза гладкой кожи и поражения крупных и межпальцевых складок, вульвовагинита, паронихии, обусловленных *Candida albicans* и резистентных к терапии нистатином, леворином в сочетании с клотримазолом и миконазолом, наступает на 3—4 сут, а полное разрешение процесса — через 3—5 нед.
- Тербинафин не оказывает влияния на метаболизм гормонов или других ЛС.

Фармакокинетика

При местном применении **абсорбция** — 5%, оказывает незначительное системное действие. При приеме внутрь 250 мг абсорбция быстрая, **биодоступность** — около 40% (эффект «первого прохождения»). C_{max} — 0,97 мкг/мл, TC_{max} — 2 ч. Пища не влияет на биодоступность. Связь с белками плазмы — 99%. При однократном нанесении на поверхность кожи площадью 30 см^2 в моче обнаруживается 3,5% дозы.

Быстро **проникает** через кожу и накапливается в сальных железах. Высокие **концентрации** создаются в волосяных фолликулах и волосах, через несколько недель применения проникает также в ногтевые пластинки, накапливается в роговом слое кожи (концентрация возрастает в 10 раз на 2-й день после приема 250 мг, на 12-й день — в 70 раз) и ногтях (скорость диффузии превышает скорость роста ногтя) в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 16—18 ч. $T_{1/2}$ терминальной фазы — 200—400 ч. **Выводится** через кожу, почками (70%) в виде метаболитов. Не кумулирует. **Выделяется** с грудным молоком.

У пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью снижается скорость выведения.

Показания

- Грибковые заболевания кожи и ногтей (при онихомикозе не используют лекарственные формы для местного применения), вызванные чувствительными возбудителями (трихофития, микроспория, эпидермофития, руброфития, кандидоз кожи и слизистых оболочек).
- Разноцветный лишай (только лекарственные формы для местного применения).

Способ применения и дозы

Длительность проводимого лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

Внутрь, после еды, по 0,125 г 2 р/день или по 0,25 г 1 р/день; средняя продолжительность лечения — 1—2 нед. **Пациентам с печеночной и почечной недостаточностью** — 0,125 г 1 р/день.

Детям с массой тела менее 20 кг — 62,5 мг/сут, от 20 до 40 кг — 125 мг, более 40 кг — 250 мг, 1 р/сут.

Продолжительность лечения **при дерматомикозе стоп** (межпальцевый, подошвенный или по типу носков) — 2—6 нед, **при дерматомикозе туловища, голеней** — 2—4 нед, **при кандидозе кожи** — 2—4 нед, **при микозе волосистой части головы** — 4 нед, **при онихомикозе кистей** в большинстве случаев достаточно 6 нед лечения, **при онихомикозе стоп** — 12 нед. Некоторым больным, у которых снижена скорость роста ногтей, может потребоваться более длительный срок лечения.

Наружно, крем и мазь наносят на пораженные участки кожи и прилежащие области тонким слоем, слегка втирая, 1 или 2 р/день. Курс лечения — в среднем 2—4 нед.

Спрей и р-р наносят на пораженные участки кожи (после очищения и подсушивания) и прилежащие области 1 или 2 р/день в количестве, достаточном для тщательного увлажнения. Продолжительность и кратность применения: **дерматомикоз туловища, голеней** — 1 нед, 1 р/сут;

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 758

дерматомикоз стоп — 1 нед, 1 р/сут; **разноцветный лишай** — 1 нед, 2 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 2 лет).

Предостережения, контроль терапии

- Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышает риск развития рецидива.
- Если через 2 нед лечения не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.
- Перед началом и в процессе лечения необходим контроль показателей функции печени. При выявлении симптомов, позволяющих предположить нарушения функции печени (снижение аппетита, стойкая тошнота, желтуха, темная моча, необычайная утомляемость), необходимо отменить препарат.
- При отрубевидном лишае эффективно только местное лечение. Системное применение при онихомикозе оправданно только в случае тотального поражения большинства ногтей, наличия выраженного подногтевого гиперкератоза, неэффективности предшествующей местной терапии.
- В процессе лечения (через 2 нед) и в конце необходимо производить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.
- Избегать попадания крема, мази на слизистую оболочку глаз, носа, рта.
- Удаления ногтевых пластинок при лечении онихомикоза кистей в течение 3 нед и онихомикоза стоп в течение 6 нед не требуется.

С осторожностью назначать:

- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при алкоголизме;
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при опухолях, болезнях обмена веществ;
- при окклюзионных заболеваниях сосудов конечностей.

Побочные эффекты

- В 1—10% случаев: диспептические нарушения (снижение аппетита, тошнота, диарея, чувство переполнения желудка, боль в животе); кожные аллергические реакции (крапивница, сыпь); мышечно-скелетные реакции (артралгия, миалгия).
- С частотой 0,1—1%: нарушения вкусовых ощущений, включая их утрату (восстановление происходит в течение нескольких недель после прекращения лечения).
- Крайне редко (с частотой 0,01—0,1%): гепатобилиарные нарушения (холестатическая желтуха).
- С частотой менее 0,01%: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции, агранулоцитоз или тромбоцитопения, нейтропения.
- При применении крема, спрея — зуд и жжение кожи, гиперемия в месте нанесения.

Передозировка

Симптомы: головная боль, тошнота, гастралгия, головокружение.

Лечение: активированный уголь; при необходимости — симптоматическая поддерживающая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гепатотоксичные ЛС	Повышает риск развития гепатотоксичности
Кофеин	Снижает клиренс кофеина на 20%
ЛС, ингибирующие микросомальные ферменты печени	Уменьшают клиренс тербинафина.
ЛС, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени	Увеличивают клиренс тербинафина
Этанол	Повышает риск развития гепатотоксичности

Синонимы

Бинафин (Индия), Брамизил (Россия), Ламизил (Великобритания, Швейцария), Ламизил Дермгель (Швейцария), Ламизинил (Россия), Медофлоран (Греция), Микотербин (Россия), Онихон (Чешская Республика), Тербизил (Венгрия), Тербинафина гидрохлорид (Испания), Тербинокс (Индия), Тербифин (Индия), Термикон (Россия), Фунготербин (Россия), Экзифин (Индия)

Триамцинолон (Triamcinolone)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска

Мазь д/нар. прим. 250 мкг/г, 1 мг/г
Спрей наз. 0,55 мг/мл
Субст.-пор.
Susp. д/ин. 10, 40 мг/мл
Табл. 4 мг

Механизм действия

ГКС, тормозит высвобождение интерлейкина-1, интерлейкина-2, γ-интерферона из лимфоцитов и макрофагов.

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 759

Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро клетки, и стимулирует синтез мРНК; последняя индуцирует образование белков, в т.ч. липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу A^2, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и ингибирует синтез эндоперекисей, Pg, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др. Иммунодепрессивный эффект обусловлен торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2; γ-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов.

Крем для наружного применения: взаимодействуя со специфическим белковым рецептором в тканях-мишенях, регулирует экспрессию кортикоидзависимых генов и влияет таким образом на синтез белка. Стабилизирует лизосомальные ферменты мембран лейкоцитов; подавляет синтез антител и нарушает распознавание антигена. Тормозит высвобождение интерлейкина-1, интерлейкина-2, γ-интерферона из лимфоцитов и макрофагов. Индуцирует образование липокортинов, угнетает высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, снижает количество и стабилизирует мембраны тучных клеток. Все эти эффекты участвуют в подавлении воспалительной реакции в тканях в ответ на механическое, химическое или иммунное повреждение

Основные эффекты

- Оказывает: противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антитоксическое, иммунодепрессивное действие.
- Подавляет высвобождение гипофизом АКТГ и β-липотропина, но не снижает концентрацию циркулирующего β-эндорфина.
- Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.
- Повышает возбудимость ЦНС.
- Снижает количество лимфоцитов и эозинофилов, увеличивает — эритроцитов (стимулирует выработку эритропоэтинов).
- Белковый обмен: уменьшает количество белка в плазме (за счет глобулинов) с повышением коэффициента альбумин/глобулин, повышает синтез альбуминов в печени и почках; усиливает катаболизм белка в мышечной ткани.
- Липидный обмен: повышает синтез высших жирных кислот и ТГ, перераспределяет жир (накопление жира преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеринемии.
- Углеводный обмен: увеличивает абсорбцию углеводов из ЖКТ; повышает активность глюкозо-6-фосфатазы, приводящей к повышению поступления глюкозы из печени в кровь; повышает активность фосфоэнолпируваткарбоксилазы и синтез аминотрансфераз, приводящих к активации глюконеогенеза.
- Водно-электролитный обмен: задерживает Na^+ и воду в организме, стимулирует выведение K^+ (МКС-активность), снижает абсорбцию Ca^{2+} из ЖКТ, «вымывает» Ca^{2+} из костей, повышает выведение Ca^{2+} почками.
- Противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран и мембран органелл (особенно лизосомальных).
- Противоаллергический эффект развивается в результате подавления синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления развития лимфоидной и соединительной ткани, снижения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.
- При ХОБЛ действие основывается главным образом на торможении воспалительных процессов, угнетении развития или предупреждении отека слизистых оболочек, торможении эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя эпителия бронхов, отложении в слизистой оболочке бронхов циркулирующих иммунных комплексов, а также торможении эрозирования и десквамации слизистой оболочки. Повышает чувствительность β-адренорецепторов бронхов мелкого и среднего калибра к эндогенным катехоламинам и экзогенным симпатомиметикам, снижает вязкость слизи за счет угнетения или сокращения ее продукции.
- Противошоковое и антитоксическое действие связано с повышением АД (за счет увеличения концентрации циркулирующих катехоламинов и восстановления чувствительности к ним адренорецепторов, а также вазоконстрикции), снижением проницаемости сосудистой стенки, мембранопротекторными свойствами, активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме эндо- и ксенобиотиков.
- Подавляет синтез и секрецию АКТГ и вторично — синтез эндогенных ГКС.
- Тормозит соединительнотканные реакции в ходе воспалительного процесса и снижает возможность образования рубцовой ткани.
- По противовоспалительной активности триамцинолон близок к гидрокортизону, триамцинолона ацетонид в 6 раз активнее.
- МКС-активность практически отсутствует.
- После в/м введения максимум эффекта наблюдается спустя 24—48 ч, продолжительность действия при в/м введении — 1—6 нед, в полость сустава — несколько недель.

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 760

При приеме таблетированной формы максимум эффекта наблюдается через 1—2 ч, продолжительность действия — 2,5 сут.

Аэрозоль назальный дозированный:

- Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, противоотечное действие.
- Снижает гиперреактивность бронхов, восстанавливает чувствительность рецепторов к β-адреностимуляторам; стабилизирует мембраны тучных клеток, уменьшает количество тучных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов и эозинофилов в эпителии и подслизистом слое бронхов.
- В терапевтических дозах практически не оказывает системного действия, не подавляет функцию коры надпочечников; не вызывает задержки Na^+ в организме и появления отеков.
- Повышает гликогенез, активирует катаболические процессы.
- Начало действия — через 12 ч, достигает максимума на 4—7-й день терапии.

Крем для наружного применения:

- Уменьшает образование, высвобождение и активность медиаторов воспаления (гистамина, кинина, Pg, лизосомальных ферментов).
- Подавляет миграцию клеток к месту воспаления; уменьшает вазодилатацию и повышенную проницаемость сосудов в очаге воспаления.

Фармакокинетика

При парентеральном введении (в/м) медленно, но полно абсорбируется. Связь с белками плазмы — 40%. Метаболизируется в печени путем 6-β-гидроксилирования до неактивных метаболитов; частичный метаболизм осуществляется в почках. $T_{1/2}$ — 3,5 ч. Выводится почками в форме неактивных метаболитов.

Прием таблетированной формы: после п/о приема легко **всасывается** из ЖКТ. **Биодоступность** — 20—30%. Связь с белками плазмы — 40%. **Метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ в плазме — 2—5 ч, в тканях — 18—36 ч. **Выводится** почками в виде неактивных метаболитов.

При интраназальном применении практически не всасывается. TC_{max} (0,5 нг/мл) — 1,5 ч, при применении в дозе 440 мкг/сут. $T_{1/2}$ в плазме — 90 мин, не коррелирует с биологическим $T_{1/2}$. $T_{1/2}$ — 3,1 ч.

Показания

Для инъекционных форм:

- шок (ожоговый, травматический, операционный, токсический, кардиогенный) при неэффективности другой терапии;
- аллергические реакции (острые, тяжелые формы), гемотрансфузионный шок, анафилактический шок, анафилактоидные реакции;
- отек мозга (в т.ч. на фоне опухоли мозга или связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы);
- бронхиальная астма (тяжелая форма), астматический статус;
- системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит);
- острая надпочечниковая недостаточность;
- тиреотоксический криз;
- острый гепатит, печеночная кома;
- отравление прижигающими жидкостями (уменьшение воспалительных явлений и предупреждение рубцовых сужений);
- внутрисуставно, в сухожильные влагалища: бурсит, травматический артрит, синовит, тендинит;
- в/к: локализованные гипертрофические, инфильтративные или воспалительные очаги поражения: хронический простой лишай (ограниченный нейродерматит), псориаз, кольцевидная гранулема, плоский лишай, келоидные рубцы, гнездная алопеция, тотальная алопеция.

Для таблетированных форм:

- **Системные заболевания соединительной ткани:**
  - — СКВ;
  - — склеродермия;
  - — узелковый периартериит;
  - — дерматомиозит;
  - — ревматоидный артрит.
- **Острые и хронические воспалительные заболевания суставов:**
  - — подагрический и псориатический артрит;
  - — остеоартроз (в т.ч. посттравматический);
  - — полиартрит;
  - — плечелопаточный периартрит;
  - — анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева);
  - — ювенильный артрит;
  - — синдром Стилла у взрослых;
  - — бурсит;
  - — неспецифический тендосиновит;
  - — синовит и эпикондилит;
  - — острый ревматизм, ревматический кардит, малая хорея;
  - — бронхиальная астма, астматический статус.
- **Острые и хронические аллергические заболевания:**
  - — аллергические реакции на ЛС и пищевые продукты;
  - — сывороточная болезнь;
  - — крапивница;
  - — аллергический ринит;
  - — ангионевротический отек;
  - — лекарственная экзантема;
  - — поллиноз.
- **Заболевания кожи:**
  - — пузырчатка;
  - — псориаз;
  - — экзема;
  - — атопический дерматит;
  - — диффузный нейродермит;
  - — контактный дерматит (с поражением большой поверхности кожи);

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 761

— токсидермия;
— себорейный дерматит;
— эксфолиативный дерматит;
— токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);
— буллезный герпетиформный дерматит;
— злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона);
— отек мозга (в т.ч. на фоне опухоли мозга или связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы) после предварительного парентерального применения.

- **Аллергические заболевания глаз:**
  — аллергические язвы роговицы;
  — аллергические формы конъюнктивита;
  — воспалительные заболевания глаз;
  — симпатическая офтальмия;
  — тяжелые вялотекущие передние и задние увеиты;
  — неврит зрительного нерва;
  — первичная или вторичная надпочечниковая недостаточность (в т.ч. состояние после удаления надпочечников);
  — врожденная гиперплазия надпочечников.
- **Заболевания почек аутоиммунного генеза (в т.ч. острый гломерулонефрит):**
  — нефротический синдром;
  — подострый тиреоидит.
- **Заболевания органов кроветворения:**
  — агранулоцитоз;
  — панмиелопатия;
  — аутоиммунная гемолитическая анемия;
  — острый лимфо- и миелоидный лейкозы;
  —лимфогранулематоз;
  — тромбоцитопеническая пурпура;
  — вторичная тромбоцитопения у взрослых;
  — эритробластопения (эритроцитарная анемия);
  — врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.
- **Интерстициальные заболевания легких:**
  — острый альвеолит;
  — фиброз легких;
  — саркоидоз II—III ст.;
  — туберкулезный менингит;
  — туберкулез легких;
  — аспирационная пневмония (в сочетании со специфической химиотерапией);
  — бериллиоз;
  — синдром Леффлера (не поддающийся другой терапии);
  — рак легкого (в комбинации с цитостатиками);
  — рассеянный склероз.
- **Заболевания ЖКТ:**
  — язвенный колит;
  — болезнь Крона;
  — локальный энтерит;
  — гепатит;
  — гипогликемические состояния;
  — профилактика реакции отторжения трансплантата;
  — гиперкальциемия на фоне онкологических заболеваний;
  — тошнота и рвота при проведении цитостатической терапии;
  — миеломная болезнь.

Для аэрозоля назального дозированного:
- сезонный и круглогодичный аллергический ринит (профилактика и лечение).

Для крема для наружного применения:
- простые и аллергические дерматиты;
- экзема;
- атопический дерматит;
- диффузный нейродермит;
- псориаз;
- гранулема кольцевидная;
- красный плоский лишай;
- простой хронический лишай (ограниченный нейродермит);
- токсидермия;
- келоидные рубцы;
- гнездная алопеция;
- полная алопеция;
- укусы насекомых.

Способ применения и дозы

В/м, глубоко в мышцу. **Взрослым и детям старше 12 лет** — 40—80 мг, при необходимости повторно через 4 нед возможно увеличение дозы до 100 мг.

Детям 6—12 лет начальная доза — 40 мг, с повторением инъекции через 4 нед по мере необходимости или 0,03—0,2 мг/кг (повторно через 1—7 сут).

После одноразового в/м введения в дозе 60—100 мг в течение 24—48 ч развивается подавление функции коры надпочечников; возвращение к норме обычно наступает через 30—40 дней.

В/сус. введение — 10 мг для небольшой области и 40 мг — для обширного участка; возможно повышение дозы до 80 мг, для небольших суставов — 2,5—5 мг, для больших — 5—15 мг, возможно 20 мг.

В/к (**п/к** впрыскивание) — объем вещества, вводимого в одно место, не должен превышать 0,1 мл во избежание атрофии. Инъекции можно повторять через недельный и более продолжительные интервалы; применяют шприцы для введения туберкулина и тонкие иглы диаметром 0,61—0,51 мм.

Внутрь, после еды: начальная доза — 4—40 мг/сут в 2—3 приема; после улучшения суточную дозу постепенно снижают на 1—2 мг каждые 2—3 дня, чтобы достигнуть минимальной поддерживающей дозы (1 мг) или полностью отменить.

Взрослым и подросткам (старше 12 лет) при недостаточности коры надпочечников — 4—12 мг/сут однократно (утром) или в 2 приема (утром и в обед).

При болезни Ходжкина, лимфосаркоме, хроническом лейкозе начальная доза — 30—60—75 мг/сут.

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 762

Детям от 6 до 12 лет при недостаточности коры надпочечников — 0,117 мг/кг однократно утром или в 2 приема, в других случаях — 0,416—1,7 мг/кг. Детям с массой тела до 25 кг — 0,1—0,5 мг/кг/сут в 1 или несколько приемов. **Максимальная суточная доза** — 12—14 мг.

Аэрозоль: Одна ингаляционная доза содержит 55 мкг триамцинолона. **Интраназально**, **взрослым и детям старше 12 лет:** 220 мкг/сут (по 2 ингаляционные дозы в каждый носовой ход), однократно; при необходимости дозировка может быть увеличена до максимальной, составляющей 440 мкг/сут (применяется однократно или делится на 2—4 приема).

Детям в возрасте 6—12 лет: 110 мкг/сут (по 1 ингаляционной дозе в каждый носовой ход), однократно. **Максимальная суточная доза** — 220 мкг.

После достижения лечебного эффекта у ряда больных возможно снижение суточной дозы до минимальной поддерживающей — 110 мкг/сут; снижение дозы проводят постепенно, уменьшая ее на 55 мкг/сут (1 ингаляционную дозу), через каждые 4—7 дней.

Накожно: лечение начинают с 0,1% мази или крема, после достижения терапевтического эффекта переходят на 0,025% мазь с постепенной отменой, 2—3 р/сут слегка втирают небольшое количество мази или крема.

Мазь применяют с окклюзионной повязкой при лихенифицированных проявлениях. Крем — при мокнущих и острых воспалительных поражениях кожи, а также в местах ее перехода в слизистую и в естественных складках.

Курс лечения — обычно 5—10 дней, при упорном течении — до 25 дней, не рекомендуется применение более 4 нед.

Противопоказания

- Для кратковременного применения по жизненным показаниям единственным противопоказанием является гиперчувствительность.

Для внутрисуставного введения:

- предшествующая артропластика;
- патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов);
- чрессуставной перелом кости;
- инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе);
- общее инфекционное заболевание;
- выраженный околосуставной остеопороз;
- отсутствие признаков воспаления в суставе (т.н. сухой сустав, например при остеоартрозе без синовита);
- выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз);
- нестабильность сустава как исход артрита;
- асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.

Для назального применения:

- гиперчувствительность;
- детский возраст (до 6 лет);
- беременность;
- период лактации.

Для крема:

- гиперчувствительность;
- бактериальные, вирусные и грибковые заболевания кожи;
- беременность.

Предостережения, контроль терапии

- Не предназначен для в/в введения.
- У детей в период роста ГКС должны применяться только по абсолютным показаниям и под особо тщательным наблюдением лечащего врача.
- У детей 6—12 лет парентерально применяют по жизненным показаниям, в возрасте 6—12 лет — по строгим показаниям.
- Дети, принимающие препарат, более подвержены воздушно-капельным инфекциям, чем их здоровые сверстники.
- При введении в сустав следует избегать чрезмерного растяжения суставной сумки.
- При **пероральном** использования дозы, превышающей 4 мг/сут, подавление активности гипоталамо-гипофизарной системы может развиться через 6—12 нед.
- Отмену препарата проводят постепенно.
- Не применять в течение 8 нед до профилактических прививок и в течение 2 нед после их выполнения.
- С целью предупреждения недостаточности коры надпочечников в конце лечения назначают кортикотропин в течение нескольких дней.
- В период лечения рекомендуется принимать витамин D и употреблять пищевые продукты, богатые Ca^{2+}.
- **Интраназальное** применение у пациентов с язвами носовой перегородки, травмами носа или после хирургических операций в области носа может замедлять заживление ран.
- В случае развития кандидоза слизистых оболочек носа или глотки следует отменить препарат и назначить соответствующую терапию.
- **Для крема:** не рекомендуется наносить на большие поверхности, избегать длительного применения у детей независимо от возраста.
- Для профилактики местных инфекционных осложнений при применении крема возможно применение в сочетании с противомикробными лекарственными средствами.

С осторожностью назначать:

- при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенных, включая недавний контакт с больным);
- при простом герпесе;
- при опоясывающем герпесе (виремическая фаза);
- при ветряной оспе;
- при кори;

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 763

- при амебиазе;
- при стронгилоидозе (установленном или подозреваемом);
- при системном микозе;
- при активном и латентном туберкулезе;
- применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии;
- в поствакцинальный период (период длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации);
- при лимфадените после прививки БЦЖ;
- иммунодефицитных состояниях (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфицирование).

Заболевания ЖКТ:
- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- при эзофагите;
- при гастрите;
- при острой или латентной пептической язве;
- при недавно созданном анастомозе кишечника;
- при неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования;
- при дивертикулите.

Заболевания сердечно-сосудистой системы:
- при недавно перенесенном инфаркте миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого — разрыв сердечной мышцы);
- при декомпенсированной ХСН;
- при артериальной гипертензии;
- при гиперлипидемии.

Эндокринные заболевания:
- при сахарном диабете (в т.ч. нарушении толерантности к углеводам);
- при тиреотоксикозе;
- гпри ипотиреозе;
- при болезни Иценко—Кушинга;
- при тяжелой хронической почечной и/или печеночной недостаточности;
- при нефроуролитиазе;
- при гипоальбуминемии и состояниях, предрасполагающих к ее возникновению;
- при системном остеопорозе;
- при миастении *gravis*;
- при остром психозе;
- при ожирении (III—IV ст.);
- при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита);
- при открыто- и закрытоугольной глаукоме;
- при беременности;
- в период лактации.

Для внутрисуставного введения:
- при общем тяжелом состоянии пациента;
- при неэффективности (или кратковременности) действия 2 предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГКС).

Побочные эффекты

Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения.

Со стороны эндокринной системы:
- снижение толерантности к глюкозе, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета;
- угнетение функции надпочечников;
- синдром Иценко—Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии);
- задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- панкреатит;
- «стероидная» язва желудка и 12-перстной кишки;
- эрозивный эзофагит;
- кровотечения и перфорация ЖКТ;
- повышение или снижение аппетита;
- метеоризм;
- икота;
- в редких случаях — повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- аритмии;
- брадикардия (вплоть до остановки сердца);
- развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности ХСН;
- ЭКГ-изменения, характерные для гипокалиемии;
- повышение АД;
- гиперкоагуляция;
- тромбозы;
- у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны нервной системы:
- делирий;
- дезориентация;
- эйфория;
- галлюцинации;
- маниакально-депрессивный психоз;
- депрессия;
- паранойя;
- повышение внутричерепного давления;
- нервозность или беспокойство;
- бессонница;
- головокружение;
- вертиго;
- псевдоопухоль мозжечка;
- головная боль;
- судороги.

Со стороны органов чувств:
- внезапная потеря зрения (при парентеральном введении в области головы, шеи, носовых раковин, кожи головы возможно отложение кристаллов препарата в сосудах глаза);

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 764

- задняя субкапсулярная катаракта;
- повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва;
- склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз;
- трофические изменения роговицы, экзофтальм.

Со стороны обмена веществ:
- повышенное выведение Ca^{2+};
- гипокальциемия;
- повышение массы тела;
- отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков);
- повышенное потоотделение;

Обусловленные МКС-активностью:
- задержка жидкости и Na^+ (периферические отеки);
- гипернатриемия;
- гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:
- замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста);
- остеопороз (очень редко — патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости);
- разрыв сухожилий мышц;
- «стероидная» миопатия;
- снижение мышечной массы (атрофия).

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:
- замедленное заживление ран;
- петехии;
- экхимозы;
- истончение кожи;
- гипер- или гипопигментация;
- стероидные угри;
- стрии;
- склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции:
- генерализованные (кожная сыпь, зуд, анафилактический шок);
- местные аллергические реакции.

Другие эффекты:
- развитие или обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация);
- лейкоцитурия;
- синдром «отмены».

Местные при парентеральном введении:
- жжение;
- онемение;
- боль;
- парестезии в месте введения;
- инфекции в месте введения;
- редко — некроз окружающих тканей;
- образование рубцов в месте инъекции;
- атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (особенно опасно введение в дельтовидную мышцу).
- **При интракраниальном введении** — носовое кровотечение.
- **При внутрисуставном введении** — усиление боли в суставе
- раздражение в месте введения;
- депигментация, асептический абсцесс;
- атрофия кожи.

При назальном применении:
- головная боль;
- чиханье;
- кашель;
- сухость слизистой оболочки полости носа;
- раздражение в носу;
- носовые кровотечения;
- фарингит;
- ринит;
- грибковая инфекция носа и глотки, вызванная *Candida albicans*;
- у детей в возрасте 6—12 лет — синусит, средний отит, рвота.

При применении крема:
- зуд, раздражение кожи;
- контактная экзема;
- стероидные угри;
- пурпура;
- при длительном применении — развитие вторичных инфекционных поражений и атрофических изменений кожи.

Передозировка

Симптомы: синдром Иценко—Кушинга; гипергликемия; глюкозурия.

Лечение: симптоматическое на фоне постепенной отмены.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Анаболики	Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других
Андрогены	Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других
Антигистаминные ЛС	Способствуют развитию повышения ВГД
Барбитураты	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 765

Группы и ЛС	Результат
Гипогликемические ЛС	Снижает действие
Другие ГКС	Повышают риск развития гипокалиемии. Риск развития катаракты повышается
Другие ЛС — фармацевтически несовместимы	Может образовывать нерастворимые соединения
Живые противовирусные вакцины и другие виды иммунизаций	Увеличивает риск активации вирусов и развития инфекций
Иммунодепрессанты	Повышают риск развития инфекций и лимфомы или других лимфопролиферативных нарушений, связанных с вирусом Эпштейна—Барра
Ингибиторы карбоангидразы	Повышают риск развития гипокалиемии
Ингибиторы карбоангидразы	Увеличивают риск развития остеопороза
Миорелаксанты	Гипокалиемия, вызываемая ГКС, может увеличивать выраженность и длительность мышечной блокады
М-холиноблокаторы	Способствуют развитию повышения внутриглазного давления
Na^+ содержащие ЛС	Повышают риск развития отеков и повышения АД
Нейролептики	Риск развития катаракты повышается
Нитраты	Способствуют развитию повышения внутриглазного давления
НПВС	Повышают опасность развития изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, в комбинации с НПВС для лечения артрита возможно снижение дозы ГКС из-за суммации терапевтического эффекта
Препараты гормонов ЩЖ	Клиренс ГКС повышается на фоне приема препаратов
Производные кумарина	Усиливает антикоагулянтное действие
Сердечные гликозиды	Повышает токсичность гликозидов (из-за возникающей гипокалиемии повышается риск развития аритмий)

Группы и ЛС	Результат
Тиазидные диуретики	Повышают риск развития гипокалиемии
Трициклические антидепресанты	Могут усиливать выраженность депрессии, вызванной приемом ГКС (не показаны для терапии данных побочных эффектов). Способствует развитию повышения внутриглазного давления
Эстрогены (включая пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы)	Снижают клиренс ГКС, удлиняют $T_{1/2}$ и их терапевтические и токсические эффекты. Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других стероидных гормональных ЛС
Азатиоприн	Риск развития катаракты повышается
Амфотерицин В	Повышает риск развития гипокалиемии. Увеличивает риск развития остеопороза
Антациды	Снижает всасывание ГКС
Ацетилсалициловая кислота	Ускоряет выведение, снижает ее концентрацию в крови (при отмене триамцинолона концентрация салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений)
Витамин D	Ослабляет влияние на всасывание Ca^{2+} в просвете кишечника
Изониазид	Увеличивает метаболизм, что приводит к снижению плазменных концентраций
Индометацин	Вытесняя триамцинолон из связи с альбуминами, увеличивает риск развития его побочных эффектов
Карбутамид	Риск развития катаракты повышается
Кетоконазол	Снижает клиренс, увеличивает токсичность
Мекселитин	Увеличивает метаболизм, что приводит к снижению плазменных концентраций
Митотан и другие ингибиторы функции коры надпочечников	Могут обусловливать необходимость повышения дозы ГКС
Паратгормон	Препятствует развитию остеопатии, вызываемой ГКС

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 766

Группы и ЛС	Результат
Парацетамол	Увеличивает риск развития гепатотоксических реакций (индукция «печеночных» ферментов) и образования токсичного метаболита парацетамола
Празиквантел	Уменьшает концентрацию празиквантела в крови
Рифампицин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Соматропин	В высоких дозах снижает эффект
Теофиллин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Фенитоин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)
Фолиевая кислота	Повышает (при длительной терапии) концентрацию
Циклоспорин	Угнетает метаболизм, увеличивает токсичность
Эргокальциферол	Препятствует развитию остеопатии, вызываемой ГКС
Этанол	Повышает опасность развития изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения
Эфедрин	Терапевтическое действие ГКС снижается под влиянием препарата (увеличение скорости метаболизма)

Синонимы
Берликорт (Германия), Кеналог (Италия, Словения), Кеналог 40 (Словения), Назакорт (Великобритания), Полькортолон (Польша), Триакорт (Россия), Триамцинолон (Россия), Триамцинолона ацетонид (Россия), Триамцинолона таблетки 0,004 г (Россия), Триамцинолон-ФПО (Россия), Фтодерм (Россия), Фторокорт (Венгрия)

Тридерм (Triderm)

Шеринг-Плау Корпорейшн (США)

Бетаметазон/клотримазол/гентамицин (Betamethasone/Clotrimazole/Gentamicin)
Комбинированные противовоспалительные, антибактериальные, противогрибковые средства

Форма выпуска
Мазь и крем тубы по 15 г

Механизм действия
Тридерм сочетает в себе противовоспалительный, противозудный, противоаллергический и антиэкссудативный эффект бетаметазона, противогрибковую активность клотримазола и антибактериальное действие гентамицина.

Показания
Тридерм в обеих лекарственных формах показан для уменьшения воспалительных проявлений дерматозов, осложненных первичной и вторичной инфекцией, при лечении эпидермофитии стоп, отрубевидного лишая, дерматомикоза (в т.ч. пахового), вызванного чувствительными к препарату возбудителями.

Способ применения и дозы
Мазь или крем следует **наносить** тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань утром и на ночь. Продолжительность терапии зависит от размера, локализации поражения и реакции пациента.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

Предостережения, контроль терапии
Если клиническое улучшение не наступает после 3—4 нед лечения, рекомендуется уточнить диагноз. Тридерм не предназначен для применения в офтальмологии. Необходимо избегать нанесения препарата на открытые раны или повреждения кожи. Наблюдались перекрестные аллергические реакции с аминогликозидными антибиотиками. Продолжительное местное использование антибиотика может приводить к росту резистентной микрофлоры. В этом случае лечение мазью или кремом следует прекратить.

Системная абсорбция ГКС или гентамицина при местном применении увеличивается при нанесении препарата на большие поверхности тела и при использовании окклюзионных повязок.

При длительном использовании препарата его отмену рекомендуется проводить постепенно.

_.qxd 04.02.05 20:26 Page 767

Использование в педиатрии. Детям препарат назначают с 2 лет только по строгим показаниям и под врачебным контролем, т.к. возможно развитие побочных эффектов, связанных с системным действием бетаметазона: подавление функции гипоталамо-гипофизо-надпочечниковой системы, снижение экскреции гормона роста и повышение внутричерепного давления.

Применение во время беременности и лактации. Применение мази или крема во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяются ли компоненты препарата с грудным молоком. Поэтому при назначении Тридерма в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Побочные эффекты

Местные реакции:
- чувство жжения;
- эритема;
- экссудация;
- нарушение пигментации и зуд.

Побочные эффекты, обусловленные бетаметазоном:
- чувство жжения;
- зуд;
- сухость кожи;
- фолликулит;
- гипертрихоз;
- угри;
- гипопигментация;
- периоральный дерматит;
- мацерация кожи;
- развитие вторичной резистентной флоры;
- атрофия кожи;
- стрии;
- потница.

Побочные эффекты, обусловленные клотримазолом:
- эритема;
- шелушение;
- локальный отек;
- зуд;
- крапивница;
- мацерация кожи;
- парестезии.

Побочные эффекты, обусловленные гентамицином:
- гиперемия;
- зуд.

Передозировка

При длительном применении ГКС в высоких дозах возможно развитие симптомов гиперкортицизма.

Взаимодействие

Лекарственное взаимодействие препарата Тридерм не описано.

Регистрационные удостоверения:
П № 013503/01-2001 от 19.11.2001 (мазь)
П № 013502/01-2001 от 19.11.2001 (крем)

_.qxd 04.02.05 16:35 Page 768

Ф

Фамвир (Famvir)

Смиткляйн Бичем Фармасьютикалз (Великобритания)

Фамцикловир (Famciclovir)
Противовирусные ЛС

Форма выпуска

Табл., покрытые пленочной оболочкой

Механизм действия

Фамцикловир быстро и почти полностью всасывается и быстро превращается в пенцикловир, обладающий активностью в отношении вирусов герпеса человека, включая вирус *Varicella zoster* и *Herpes simplex* I и II. Пенцикловир эффективен в отношении устойчивых к ацикловиру штаммов вируса *Herpes simplex* с измененной ДНК-полимеразой.

Фармакокинетика

У пациентов с ВИЧ фамцикловир уменьшал число дней выделения вируса *Herpes simplex* (как с клиническими проявлениями, так и без них). **Биодоступность** — 77%. C_{max} пенцикловира достигается в среднем через 45 мин, его $T_{1/2}$ около 2 ч. Кумуляции не отмечено. **Выводится** фамцикловир в виде метаболитов с мочой.

Показания

- Инфекция, вызванная *Herpes zoster* (опоясывающий лишай).
- Инфекции, вызванные *Herpes simplex* (тип I и II): первичная инфекция, обострение хронической инфекции, супрессия рецидивирующей инфекции.

Способ применения и дозы

Инфекции, вызванные *Herpes zoster*. Препарат назначают в дозе 250 мг 3 р/сут в течение 7 дней.

Генитальная герпетическая инфекция, вызванная *Herpes simplex* (тип I и II). При первичной инфекции назначают по 250 мг 3 р/сут в течение 5 дней. При рецидивах хронической инфекции — 125 мг 2 р/сут в течение 5 дней. В качестве супрессивной терапии рецидивирующей инфекции — 250 мг 2 р/сут. Рекомендуется периодическое прекращение приема (на 6—12 мес) для оценки течения заболевания.

У пациентов с нарушением функции почек (с клиренсом креатинина от 10 до 29 мл/мин/1,73 м²) при инфекции, вызванной *Herpes zoster*, и первичной генитальной герпетической инфекции следует уменьшить дозу препарата до 125 мг 3 р/сут. При рецидиве хронической генитальной герпетической инфекции коррекции дозы не требуется.

Больным с нарушением функции почек, находящимся на гемодиализе, фамвир следует принимать сразу после процедуры. Рекомендуемая доза составляет 250 мг (для больных с *Herpes zoster*) и 125 мг (для больных с генитальным герпесом).

У больных с заболеваниями печени в стадии компенсации корректировки дозы не требуется. Данные о применении фамцикловира при тяжелых декомпенсированных хронических заболеваниях печени отсутствуют.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к фамцикловиру, его метаболиту или любому из компонентов препарата.

Предостережения, контроль терапии

Следует соблюдать осторожность при лечении больных с нарушением функции почек.

При наличии клинических проявлений генитального герпеса пациенты должны избегать половых контактов.

Эффективность и безопасность фамвира у детей, беременных и кормящих женщин не изучались, поэтому его применение у этих категорий пациентов не рекомендуется.

Побочные эффекты

Редко отмечались рвота, головокружение, кожная сыпь и преимущественно у пожилых пациентов — спутанность сознания и галлюцинации. При сниженном иммунитете возможны также боли в животе, лихорадка и редко — гранулоцитопения и тромбоцитопения.

Передозировка

Передозировка не сопровождалась клиническими проявлениями. По показаниям назначается поддерживающая терапия.

Взаимодействие

Клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не отмечалось. Однако пробени-

_.qxd 04.02.05 16:35 Page 769

цид и другие средства, оказывающие влияние на функцию почек, могут изменять уровень пенцикловира в плазме.

Регистрационное удостоверение:
№ 011999/01-2000 от 06.06.2000

Фексофенадин (Fexofenadine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска
Табл., п.о., 30, 120, 180 мг

Механизм действия
Является фармакологически активным метаболитом H_1-гистаминоблокатора II поколения терфенадина. Селективно блокирует периферические гистаминовые H_1-рецепторы, снижает проницаемость капилляров и экссудацию; стабилизирует мембрану тучных клеток и препятствует высвобождению из них медиаторов аллергии (гистамин, брадикинин, серотонин, ПГ, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др.). Способен также уменьшать базальную экспрессию молекул адгезии, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и спонтанное высвобождение интерлейкина-6 из фибробластов.

Основные эффекты
- Антигистаминный эффект проявляется через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч. Седативными свойствами не обладает, лишен также холиноблокирующей и адреноблокирующей активности.
- После 28 дней приема не наблюдалось привыкания. В интервале доз 10—130 мг отмечается дозозависимый эффект.

Фармакокинетика
После приема внутрь быстро **абсорбируется** из ЖКТ, C_{max} определяется через 1—3 ч. Среднее значение C_{max} после приема 180 мг приблизительно равно 494 нг/мл, а после приема 120 мг — 427 нг/мл. **Связывается** с белками плазмы на 60—70%. $T_{1/2}$ после многократного приема — 11—15 ч. **Проникает** в грудное молоко. Не проникает через ГЭБ.

Подвергается незначительному (5% дозы) метаболизму (3,5% микрофлорой кишечника, 0,5—1,5% — в печени). **Выводится** преимущественно (80%) с желчью, 10% — почками в неизмененном виде.

Показания
- Сезонный аллергический ринит.
- Сенная лихорадка.
- Крапивница (хроническая идиопатическая).

Способ применения и дозы
Внутрь назначают **взрослым и детям старше 12 лет при аллергическом рините и сенной лихорадке** по 120 мг/сут однократно, **при крапивнице** — 180 мг/сут однократно.

Детям 6—11 лет при аллергическом рините и сенной лихорадке — по 30 мг 2 р/сут, **детям с дисфункцией почек** — 30 мг однократно.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 6 лет).

Предостережения, контроль терапии
- Возможно выполнение работ, требующих высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (за исключением больных нестандартной реакцией).
- Эффективность и безопасность применения у детей младше 6 лет не изучались.

С осторожностью назначать:
- при хронической почечной и/или печеночной недостаточности.

Побочные эффекты
Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- диспепсия;
- запор.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;
- сонливость;
- нарушения сна;
- вялость;
- головокружение;
- повышенная утомляемость.

Другие эффекты:
- боль в спине;
- миалгия;
- дисменорея;
- только у детей — кашель, лихорадка, средний отит;
- кожная сыпь (редко), вирусные инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алюминий- или магнийсодержащие антациды	Снижение биодоступности при приеме алюминий- или магнийсодержащих антацидов за 15 мин до приема фексофенадина (интервал между их приемами должен быть не менее 2 ч)
Кетоконазол, эритромицин, азитромицин	Увеличение концентрации фексофенадина в плазме крови

_.qxd 04.02.05 16:35 Page 770

Синонимы
Телфаст (Франция/Германия), Фексадин (Индия), Фексофаст (Индия)

Флуконазол (Fluconazole)

Противогрибковые ЛС

Форма выпуска
Капс. 50, 150 мг. Р-р д/инф. 2 мг/мл.
Пор. лиоф. д/сусп. орал. 50 мг/5 мл
Пор. д/сусп. орал. 5 мг/мл

Механизм действия
Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450 и участвующих в синтезе клеточной стенки грибов. Флуконазол, являясь высоко избирательным для цитохрома Р450 грибков, не угнетает эти энзимы в органах человека; в наименьшей степени ингибирует зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека.

Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida* spp. (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum* spp. и *Trichophyton* spp.; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatitides, Histoplasma capsulatum* (в т.ч. при иммунодепрессии).

Показания
- Системные поражения, вызванные грибками *Cryptococcus*, включая менингит, инфекции легких и кожи как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в т.ч. у больных СПИДом, при трансплантации органов).
- Профилактика криптококковой инфекции у больных СПИДом.
- Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз (с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхания, глаз и мочеполовых органов), в т.ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к их развитию, — лечение и профилактика.
- Кандидоз слизистых оболочек: полости рта, глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, кожно-слизистый и хронический оральный атрофический кандидоз (связанный с ношением зубных протезов).
- Генитальный кандидоз: вагинальный (острый и рецидивирующий), баланит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом.
- Микозы кожи: стоп, тела, паховой области, онихомикоз, отрубевидный лишай, кожные кандидозные инфекции.
- Глубокие эндемические микозы (кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, споротрихоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом.
- Профилактика грибковых инфекций при злокачественных новообразованиях.

Способ применения и дозы
Внутрь, в/в капельно (со скоростью не более 20 мг/мин).

Взрослым при криптококковых инфекциях — 200—400 мг/сут, **при генерализованном кандидозе** — 400 мг, затем по 200 мг/сут.

При орофарингеальном кандидозе — 50—100 мг/сут в течение 7—14 дней, **при вагинальном кандидозе** — однократно 150 мг, **при кандидозном баланопостите** — 150 мг однократно.

При отрубевидном лишае — по 300 мг 1 р/нед в течение 2 нед (некоторым больным требуется 3-я доза 300 мг/нед) или по 50 мг 1 р/сут в течение 2—4 нед.

При поражениях кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области и кандидозы, — по 150 мг 1 р/нед или по 50 мг 1 р/сут, длительность лечения — 2—4 нед (до 6 нед при микозах стоп).

Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии назначают внутрь по 150 мг 1 р/нед.

Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, — по 3—12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более 1000 мм^3 лечение продолжают еще в течение 7 сут.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к флуконазолу и триазолам.
- Беременность.
- Кормление грудью. На время лечения кормление грудью прекращают.
- Детский возраст до 1 года.

Предостережения, контроль терапии
- Терапию флуконазолом можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако противоинфекционную терапию необходимо скорригировать при получении результатов.

_.qxd 04.02.05 16:35 Page 771

С осторожностью назначать:
- при нарушенной функции печени и/или почек.

Побочные эффекты
Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- боль в животе;
- диарея;
- метеоризм.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- головная боль;
- головокружение.

Аллергические реакции:
- кожная сыпь;
- анафилактические реакции.

Передозировка
Симптомы: тошнота, рвота, головокружение.
Лечение: специфического антидота нет. Проводят промывание желудка, дезинтоксикационную терапию.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипогликемические средства — производные сульфанилмочевины	Увеличение периода полувыведения гипогликемических средств
Кумариновые антикоагулянты	Увеличение протромбинового времени
Рифампицин	Укорочение периода полувыведения флуконазола
Циклоспорин	Укорочение периода полувыведения циклоспорина

Синонимы
Веро-флуконазол (Россия), Дифлазон (Словения), Дифлюкан, Медофлюкон (Кипр), Микомакс, Микосист (Венгрия), Флукорал, Флюкостат (Россия), Флюмикон

Флуоцинолона ацетонид (Fluocinolone acetonide)

Глюкокортикоиды

Форма выпуска
Мазь д/нар. прим. 250 мкг/г
Линим. 250 мкг/мл
Крем д/нар. прим. 250 мкг/г
Гель д/нар. прим. 250 мкг/г
Субст.-пор.

Механизм действия
ГКС для наружного применения; тормозит высвобождение медиаторов воспаления. При воздействии на кожу происходит предупреждение краевого скопления нейтрофилов, что приводит к уменьшению воспалительного экссудата и продукции цитокинов, торможению миграции макрофагов, уменьшению процессов инфильтрации и грануляции.

Основные эффекты
Оказывает:
- противовоспалительное действие;
- противоаллергическое действие.

Фармакокинетика
После всасывания с поверхности кожи **связывается** с белками плазмы, **метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов.

Показания
- Экзема.
- Атопический дерматит.
- Простой хронический лишай (ограниченный нейродермит).
- Токсидермия.
- Простой аллергический дерматит.
- Себорейный дерматит.
- Кожный зуд.
- Крапивница.
- Почесуха.
- Опрелость.
- Мультиформная экссудативная эритема.
- Красный плоский лишай.
- Дискоидная красная волчанка.
- Дисгидроз кистей.
- Наружный отит.
- Ожоги I ст.
- Укусы насекомых.

Способ применения и дозы
Наружно. На предварительно протертую тампоном, смоченным антисептической жидкостью, кожу наносят небольшое количество препарата 2—4 р/день и слегка втирают. При необходимости можно накладывать окклюзионную повязку, оставляя ее на пораженной поверхности до 3—4 дней. Не разрешается применять под повязку более 2 г/сут.

Мазь предпочтительнее использовать при сухих формах дерматозов, крем и линимент — при экссудативных формах кожной патологии.

Гель и линимент удобнее применять для лечения заболеваний кожи волосистой части головы.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Кожные проявления сифилиса.
- Туберкулез кожи.
- Пеленочная сыпь.
- Розовые угри.
- Обширные псориатические бляшки.

_.qxd 04.02.05 16:35 Page 772

- Аногенитальный зуд.
- Инфекции кожи, вызванные бактериями, вирусами, грибами — пиодермия.
- Ветряная оспа.
- Герпес.
- Актиномикоз.
- Бластомикоз.
- Споротрихоз.
- Трофические язвы голени, связанные с варикозным расширением вен.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.
- Раны на участках аппликаций.
- Рак кожи.
- Невус.
- Атерома.
- Меланома.
- Гемангиома.
- Ксантома.
- Саркома.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 2 лет).

Предостережения, контроль терапии

- Применяют только короткими курсами на небольших участках кожи.
- Во время лечения рекомендуется носить свободную одежду.
- У больных с обыкновенными или розовыми угрями на фоне лечения возможно обострение заболевания.

С осторожностью назначать:

- у девушек в период полового созревания.

Побочные эффекты

- Жжение.
- Кожный зуд.
- Стероидные угри.
- Стрии.
- Сухость кожи.
- Фолликулиты.

При длительном применении:

- Атрофия кожи.
- Местный гирсутизм.
- Гипертрихоз.
- Телеангиэктазии.
- Пурпура.
- Нарушения пигментации кожных покровов.
- Алопеция, особенно у женщин.
- Вторичный иммунодефицит (обострение хронических инфекционных заболеваний, генерализация инфекционного процесса, развитие оппортунистических инфекций);

При нанесении на большие поверхности возможны системные проявления:

- Гастрит.
- «Стероидная» язва желудка.
- Надпочечниковая недостаточность.
- Синдром Иценко—Кушинга.
- «Стероидный» сахарный диабет.
- Замедление репаративных процессов.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические средства	Снижает активность этих препаратов
Гипотензивные препараты	Снижает активность этих препаратов
Диуретики	Снижает активность этих препаратов. Диуретики (кроме калийсберегающих) повышают риск развития гипокалиемии
Препараты K^+	Снижает активность этих препаратов
Противомикробные ЛС	Совместимы

Синонимы

Синалар (Великобритания), Синафлан (Россия), Синафлана линимент 0,025% (Россия), Синафлана мазь 0,025% (Россия), Синодерм (Югославия), Флунолон (Россия), Флуозон (Ливан), Флуоцинолона ацетонид (Китай), Флуцинар (Польша)

Фромилид (Fromilid)

KRKA (Словения)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды и азалиды

Форма выпуска

Табл. 250, 500 мг

Основные эффекты

Внутриклеточные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis и C. pneumoniae, Ureaplasma urealyticum*), грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp)., отдельные грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis, Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis, Borrelia burgdorferi, Pasteurella multocida, Campylobacter* spp. и *Helicobacter pylori*); некоторые анаэробы (*Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens* и *Bacteroides melaninogenicus*); *Toxoplasma gondii* и все микобактерии, за исключением *M. tuberculosis*.

Фармакокинетика

Кларитромицин хорошо **всасывается** из ЖКТ. Пища замедляет всасывание, но не влияет существенно на биодоступность кларитромицина. Приблизительно 20% кларитромицина немедленно **метаболизируется** в 14-гидрокси-кларитромицин, обладающий выраженной активностью в отноше-

_.qxd 04.02.05 16:35 Page 773

нии *Haemophilus influenzae*. Кларитромицин легко **проникает** в ткани и жидкости организма, где достигает **концентрации**, почти в 10 раз превышающей концентрацию в сыворотке. Период полувыведения после приема дозы 250 мг составляет от 3 до 4 ч; после приема дозы 500 мг — от 5 до 7 ч.

Показания

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый синусит), средний отит.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M. avium complex, M. kansasii, M. marinum, M. leprae*) и эрадикация *H. pylori* у больных с язвой 12-перстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими препаратами).
- Другие инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет: по 250—500 мг 2 р/сут. **Максимальная суточная доза для взрослых** — 2 г. Для эрадикации *H. pylori* назначают по 250—500 мг 2 р/сут в течение 7 дней.

Дети младше 12 лет: по 7,5 мг/кг массы тела 2 р/сут. **Максимальная суточная доза для детей** — 1 г.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам, тяжелая печеночная недостаточность, порфирия, I триместр беременности, одновременный прием с терфенадином, цисапридом, пимозидом или астемизолом.

Предостережения, контроль терапии

- Беременность и кормление грудью

Кларитромицин назначается во II и III триместрах беременности в случаях, когда польза от его приема превышает потенциальный риск для плода. В период лечения препаратом кормление грудью не рекомендуется.

Побочные эффекты

Могут появиться тошнота, рвота, диарея и боли в животе, также могут отмечаться стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса; у отдельных больных головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, ночные кошмары, очень редко отмечается повышение активности ферментов печени и холестатический гепатит.

Взаимодействие

При одновременном применении Фромилида уменьшается скорость метаболизма в печени следующих препаратов: варфарина и других пероральных антикоагулянтов, карбамазепина, теофиллина, терфенадина, астемизола, пимозида, цизаприда, триазолама, мидазолама, циклоспорина, такролимуса, дигоксина, алкалоидов спорыньи.

Регистрационное удостоверение:
П № 014777/01-2003 от 04.02.2003

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 774

X

Хемомицин (Hemomycin)

Hemofarm (Сербия и Черногория)

Азитромицин (Azitromycin)
Макролиды

Форма выпуска

Капс. 250 мг № 6

Основные эффекты

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К Хемомицину чувствительны грамположительные кокки: Streptococcus pneumoniae, *St. pyogenes, St. agalactiae*, стрептококки групп CF и *G, Staphylococcus aureus, St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, Legionella pneumophila, H. ducreyi, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp.; а также *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi*. Хемомицин не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Фармакокинетика

Хемомицин быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Хемомицина максимальная **концентрация** азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. **Биодоступность** составляет 37%.

Хемомицин хорошо **проникает** в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%), и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Хемомицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие курсы лечения.

Выведение Хемомицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

Показания

- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.
- Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит).
- Скарлатина.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит).
- Инфекции урогенитальной системы (неосложненный уретрит и/или цервицит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы).
- Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (*Erythema migrans*).
- Заболевание желудка и 12-перстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*.

Способ применения и дозы

Хемомицин следует обязательно принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 р/сут.

При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 775

тканей назначают по 500 мг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При неосложненном уретрите и/или цервиците назначают однократно 1 г (4 капс. по 250 мг).

При болезни Лайма (боррелиозе) для лечения начальной стадии (*Erythema migrans*) назначают по 1 г (4 капс. по 250 мг) в 1-й день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При заболеваниях желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori,* назначают по 1 г/сут (4 капс. по 250 мг) в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- При беременности препарат следует назначать в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Кормление грудью на время лечения препаратом следует приостановить.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- возможны тошнота, диарея, боль в животе;
- редко — рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов.

Со стороны кожных покровов:

- в отдельных случаях — сыпь.

Взаимодействие

Антацидные средства замедляют всасывание Хемомицина. Рекомендуется соблюдать перерыв, по меньшей мере, в 2 ч между приемами Хемомицина и антацидных препаратов.

В отличие от большинства макролидов Хемомицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома Р450, вследствие чего не проявляет реакции лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися по этому пути (теофиллин, терфенадин, варфарин, карбамазепин, фенитоин, триазолам, дигоксин, эрготамин, циклоспорин и др.).

Регистрационное удостоверение:
П № 013856/01-2002 от 25.03.2002

Хифенадин (Quifenadine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска

Субст.- пор.
Табл. 10, 25, 50 мг

Механизм действия

Антигистаминное средство. Не только блокирует H_1-гистаминорецепторы, но и уменьшает концентрацию гистамина в тканях, что связано с его способностью активировать диаминоксидазу — фермент, инактивирующий гистамин. Обладает умеренным антисеротониновым действием, проявляет слабую М-холиноблокирующую активность.

Основные эффекты

- Оказывает противоаллергическое действие.
- Ослабляет действие гистамина (снижает его бронхоспастическое действие и спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру кишечника, гипотензивное действие, влияние на проницаемость сосудов).
- Не оказывает выраженного угнетающего влияния на ЦНС.

Показания

- Поллиноз.
- Крапивница.
- Ангионевротический отек.
- Аллергическая ринопатия.
- Дерматозы (экзема, псориаз).
- Атопический дерматит, кожный зуд.
- Инфекционно-аллергические реакции с бронхоспастическим компонентом.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды. Взрослым — по 0,025—0,05 г 3—4 р/день. **Максимальная суточная доза** — 0,2 г. **Длительность лечения** — 10—12 дней. **Детям** до 3 лет — по 0,005 г 2—3 р/день; 3—7 лет — по 0,01 г 2 р/день; 7—12 лет — по 0,01 или 0,015 г 2—3 р/день; старше 12 лет — по 0,025 г 2—3 р/день. **Продолжительность лечения** — 10—15 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (I триместр).

Предостережения, контроль терапии

- Лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции, следует предварительно определить (путем краткосрочного назначения), не оказывает ли препарат седативного эффекта.
- Отсутствие выраженного холиноблокирующего эффекта позволяет назначать больным, которым противопоказаны антигистаминные ЛС, обладающие антихолинергической активностью.

С осторожностью назначать:

- при заболеваниях сердечно-сосудистой системы;
- при заболеваниях желудочно-кишечного тракта;
- при заболеваниях почек.

Побочные эффекты

- Сухость слизистой оболочки полости рта.

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 776

- Диспепсия.
- Тошнота.
- Рвота.
- Сонливость.

Синонимы
Фенкарол (Латвия, Россия), Фенкарола таблетки (Россия)

Хлорохин (Chloroquine)

Иммунодепрессанты.
Другие синтетические антибактериальные ЛС

Форма выпуска
Табл. 250 мг
Табл., п.о., 200 мг
Субст.

Механизм действия
Торможение синтеза нуклеиновых кислот.

Основные эффекты
- Противопротозойное средство, оказывает противовоспалительное действие.
- Вызывает гибель бесполых эритроцитарных форм всех видов плазмодиев.
- Оказывает гаметоцидное действие, за исключением *Plasmodium falciparum* (проявляет антигаметоцидное действие).
- Обладает умеренно выраженным иммунодепрессивным действием.
- Обладает неспецифическим противовоспалительным действием.

Фармакокинетика
После приема внутрь быстро и почти полностью **всасывается** из ЖКТ. C_{max} достигается через 2—6 ч. На 55% **связывается** с альбуминами плазмы. Быстро распространяется по органам и тканям организма (печень, почки, селезенка, легкие). Легко проникает через ГЭБ и плаценту.

Метаболизируется в небольшом количестве (25%). **Выводится** почками (70% — в неизмененном виде) медленно. $T_{1/2}$ — 1—2 мес.

При почечной недостаточности может кумулировать. При кислой реакции мочи скорость элиминации повышается.

Показания
- Малярия (профилактика и лечение всех видов).
- Внекишечный амебиаз.
- Амебный абсцесс печени.
- СКВ (хроническая и подострая формы).
- Ревматоидный артрит.
- Склеродермия.
- Фотодерматоз.
- Поздняя кожная порфирия.

Способ применения и дозы
Внутрь, для профилактики малярии — по 0,5 г в 1-ю неделю 2 раза, затем 1 раз всегда в один и тот же день недели. **Лечение малярии** проводят по следующей схеме: 1-й день однократно 1 г, через 6—8 ч — 0,5 г, на 2 и 3-й день лечения — по 0,75 г ежедневно в 1 прием. При необходимости — в/в капельно.

При амебиазе — по 0,5 г 3 р/день в течение 7 дней, затем — по 0,25 г 3 р/день в течение еще 7 дней, в дальнейшем — по 0,75 г 2 р/нед в течение 2—6 мес.

При ревматоидном артрите — по 0,25 г 2 р/день в течение 7 дней, затем — по 0,25 г ежедневно в течение 12 мес.

При СКВ — ежедневно по 0,25—0,5 г.

При фотодерматозе — по 0,25 г ежедневно в течение 1 нед, затем — по 0,5—0,75 г еженедельно (в/в капельно или в/м, по 10—20 мл 5% р-ра).

Для лечения детей применяют микстуру. Детям до 1 года в 1-й день — 0,05 г, во 2-й и 3-й дни — 0,025 г. Детям от 1 года до 6 лет — в 1-й день 0,125 г, во 2—3-й дни — 0,05 г. Детям 6—10 лет — в 1-й день 0,25 г, во 2—3-й дни — 0,125 г. Детям в возрасте 10—15 лет — в 1-й день 0,5 г, во 2—3-й дни — 0,25 г. При внеклеточном амебиазе детям — в суточной дозе 6 мг/кг; после 2 недельного лечения дозу уменьшают в 2 раза.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Угнетение костномозгового кроветворения.
- Тяжелые нарушения ритма.
- Псориатический артрит.
- Нейтропения, порфиринурия.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии
- В период лечения необходимо проведение систематических осмотров окулиста и общих анализов крови.

С осторожностью назначать:
- при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- при ретинопатии;
- при эпилепсии.

Побочные эффекты
Со стороны пищеварительной системы:
- тошнота;
- рвота;
- гастралгия.

Со стороны нервной системы:
- головокружение;
- головная боль;
- нарушения сна;
- психозы;
- эпилептические припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- поражение миокарда с изменениями на ЭКГ;
- снижение АД.

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 777

Со стороны органов чувств:
- при длительном применении — помутнение роговицы;
- поражение сетчатки;
- нарушение зрения;
- звон в ушах.

Аллергические реакции:
- дерматит;
- фотосенсибилизация.

Другие эффекты:
- миалгия;
- лейкопения;
- изменение цвета кожи и волос.

Передозировка

Симптомы: рвота, нарушение сознания, расстройство зрения, судороги, коллапс, угнетение дыхательного центра, вплоть до смертельного исхода (в течение 2 ч с момента угнетения дыхания).

Лечение: промывание желудка; прием внутрь активированного угля в дозе, в 5 раз превышающей предполагаемую дозу хлорохина; вызов рвоты; перитонеальный диализ; плазмаферез.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Нарушают абсорбцию
ГКС	Увеличивается риск развития миопатии и КМП
Ингибиторы МАО	Повышается токсичность
Препараты Au	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Противомалярийные средства	Может сопровождаться антагонистическим эффектом
Сердечные гликозиды	Нарастает гликозидная интоксикация
Цитостатики	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Левамизол	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Пеницилламин	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Фенилбутазон	Увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи
Циметидин	Повышает концентрацию в крови
Этанол	Гепатотоксичность

Синонимы

Хингамин (Россия), Хингамина таблетки 0,25 г (Россия), Делагил (Венгрия), Плаквенил (Великобритания)

Холисал (Cholisal)

Фармзавод «Ельфа А.О.» (Польша)

Холина салицилат (Choline salicylate)
НПВС

Форма выпуска и состав

Гель 10 г
Активные вещества: холина салицилат — 87,1 мг, цеталкония хлорид — 0,1 мг; вспомогательные вещества: гидроксиэтилцеллюлоза, глицерин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, анисовое масло, этанол, вода

Механизм действия

При местном применении главное действующее вещество холина салицилат быстро всасывается слизистой оболочкой полости рта, оказывая местное обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действия. Тормозит активность циклооксигеназы, функции макрофагов и нейтрофилов, продукцию интерлейкина-1 и угнетает синтез простагландинов. Обладает также противомикробным и противогрибковым действием (в кислой и щелочной среде). Цеталкония хлорид — антисептик, действует на бактерии, а также грибы и вирусы. Гелевая этанолсодержащая адгезивная основа обеспечивает быстрое развитие эффекта и длительно удерживает на слизистой оболочке действующие вещества.

Обезболивающее действие наступает через 2—3 мин, при этом его продолжительность составляет 2—8 ч. Холисал не содержит сахара, не обладает местно раздражающим действием и хорошо переносится больными.

Фармакокинетика

При нанесении на слизистые оболочки хорошо **всасывается**.

Показания

Для местного применения на слизистые оболочки полости рта в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства при лечении заболеваний пародонта, повреждений слизистой оболочки, заболеваний протекающих с воспалительной реакцией и болью, в т.ч.:
- стоматиты различной этиологии;
- гингивиты;
- пародонтиты;
- повреждения слизистой при ношении зубных протезов;
- травмы слизистой оболочки полости рта;
- боль при прорезывании зубов у детей;
- хейлиты;
- молочница;
- небольшие оперативные вмешательства;

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 778

- красный плоский лишай;
- мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса—Джонсона) — в составе комплексной терапии.

Способ применения и дозы

Местно.

Холисал применяют 2—3 р/день до еды (с целью обезболивания) или после еды и перед сном. Гель в количестве 1 см для взрослых и 0,5 см для детей выдавливают на чистый палец и втирают легкими массирующими движениями в пораженный участок слизистой оболочки полости рта.

При заболеваниях пародонта гель вводится в карманы или применяется в виде компрессов или осторожно втирается в десны 1—2 р/день.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к салицилатам и другим компонентам препарата.

Предостережения, контроль терапии

При появлении первых признаков побочного действия препарата необходимо сразу сообщить об этом лечащему врачу.

Использовать препарат только для наружного применения.

Препарат не ограничивает психофизическую активность, способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов.

С осторожностью назначать:

- при беременности;
- в период лактации;
- в детском возрасте (до 1 года).

Побочные эффекты

- Кратковременное легкое жжение в местах нанесения препарата, проходящее самостоятельно.
- Аллергические реакции.

Взаимодействие

Только в случае значительной передозировки холисала возможно усиление действия других противовоспалительных, жаропонижающих и болеутоляющих средств.

Регистрационное удостоверение:
П № 012118/01-2000 от 18.07.2000

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 779

Ц

Цетиризин (Cetirizine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска

Табл., п.о., 10 мг
Капли для приема внутрь 10 мг/мл

Механизм действия

Конкурентный антагонист гистамина, метаболит гидроксизина, блокирует H_1-гистаминорецепторы. Влияет на раннюю стадию аллергических реакций, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на «поздней» стадии аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры.

Основные эффекты

- Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием.
- Устраняет кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, а также на охлаждение (при холодовой крапивнице).
- Снижает гистаминоиндуцированную бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкого течения.
- Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия.
- В терапевтических дозах практически не вызывает седативного эффекта.
- Начало эффекта после разового приема 10 мг цетиризина — 20 мин (у 50% пациентов) и через 60 мин (у 95% пациентов), продолжается более 24 ч.
- На фоне курсового лечения толерантность к антигистаминному действию цетиризина не развивается.
- После прекращения лечения действие сохраняется до 3 сут.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, TC_{max} после приема внутрь — около 1 ч. **Биодоступность** цетиризина при приеме в виде таблеток и сиропа одинакова. Пища не влияет на полноту всасывания (AUC), но удлиняет на 1 ч TC_{max} и снижает величину C_{max} на 23%. При приеме в дозе 10 мг 1 р/день в течение 10 сут Css в плазме составляет 310 нг/мл и отмечается через 0,5—1,5 ч после приема. Связь с белками плазмы — 93% и не меняется при концентрации цетиризина в диапазоне 25—1000 нг/мл. Фармакокинетические параметры цетиризина меняются линейно при назначении его в дозе 5—60 мг. Объем распределения — 0,5 л/кг.

В небольших количествах **метаболизируется** в печени путем О-деалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита (в отличие от других блокаторов H_1-гистаминорецепторов, метаболизирующихся в печени с участием системы цитохрома Р450). Не кумулирует. $^2/_3$ препарата **выводится** в неизмененном виде почками и около 10% — с каловыми массами.

Системный клиренс — 53 мл/мин. $T_{1/2}$ у взрослых — 7—10 ч, у детей 6—12 лет — 6 ч, 2—6 лет — 5 ч, 0,5—2 лет — 3,1 ч. У пожилых больных $T_{1/2}$ увеличивается на 50%, системный клиренс снижается на 40% (снижение функции почек).

У больных с нарушением функции почек (КК ниже 40 мл/мин) клиренс препарата уменьшается, а $T_{1/2}$ удлиняется (так, у больных, находящихся на гемодиализе, общий клиренс снижается на 70% и составляет 0,3 мл/мин/кг, а $T_{1/2}$ удлиняется в 3 раза), что требует соответствующего изменения режима дозирования. Практически не удаляется в ходе гемодиализа.

У больных с хроническими заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический или билиарный цирроз печени) отмечается удлинение $T_{1/2}$ на 50% и снижение общего клиренса на 40% (коррекция режима дозирования требуется только при сопутствующем снижении скорости клубочковой фильтрации). **Проникает** в грудное молоко.

Показания

- Сезонный и круглогодичный аллергический ринит и конъюнктивит (зуд, чихание, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы).
- Крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая крапивница).
- Сенная лихорадка.
- Аллергический дерматит.
- Кожный зуд.
- Ангионевротический отек.
- Атопическая бронхиальная астма (в составе комплексной терапии).

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 780

Способ применения и дозы

Внутрь, таблетки запивают 200 мл воды, капли перед приемом растворяют в воде. **Взрослым** и **детям старше 6 лет** — по 10 мг 1 р/день или 5 мг 2 р/день, **детям 2—6 лет** — 5 мг 1 р/день или 2,5 мг 2 р/сут, **детям 1 года** — 2 лет — 2,5 мг (5 капель) 2 р/день.

У пациентов со сниженной функцией почек (КК 30—49 мл/мин) назначают 5 мг/сут, **при тяжелой ХПН** (КК 10—30 мл/мин) — 5 мг/сут через день.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к гидроксизину).
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- При превышении дозы 10 мг/сут способность к быстрым реакциям может ухудшиться.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- В рекомендуемых дозах не усиливает действие этанола (при его концентрации не более 0,8 г/л), тем не менее рекомендуется воздерживаться от его употребления во время лечения.

С осторожностью назначать:

- при хронической почечной недостаточности (средней и тяжелой степени выраженности — требуется коррекция режима дозирования);
- в пожилом возрасте (возможно снижение клубочковой фильтрации);
- в детском возрасте (опыт применения у детей до 1 года недостаточен).

Побочные эффекты

- Сонливость.
- Сухость во рту.
- Редко — головная боль.
- Головокружение.
- Мигрень.
- Дискомфорт в ЖКТ.
- Аллергические реакции.
- Ангионевротический отек.
- Сыпь.
- Крапивница.
- Зуд.

Передозировка

Симптомы (возникают при приеме однократной дозы 50 мг): сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запоры, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка; назначение симптоматических ЛС; специфического антидота не существует; гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Азитромицин	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено
Глипизид	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено
Диазепам	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено
Кетоконазол	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено
Псевдоэфедрин	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено
Теофиллин (400 мг/сут)	Приводит к снижению общего клиренса цетиризина (кинетика теофиллина не изменяется)
Циметидин	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено
Эритромицин	Фармакокинетического взаимодействия не обнаружено

Синонимы

Аллертек (Польша), Аналергин (Чешская Республика), Зиртек (Бельгия, Швейцария), Зодак (Чешская Республика), Летизен (Словения), Цетрин (Индия)

Цефабол® (Cefabolum®)

АБОЛмед (Россия)

Цефотаксим (Cefotaxime)
Базовый цефалоспорин 3-го поколения

Форма выпуска

Пор. д/р-ра для в/в и в/м введения

Основные эффекты

- Обладает активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Показания

- Инфекции центральной нервной системы (бактериальные менингиты, в т.ч. у детей; абсцессы мозга).
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии, абсцессы легких, эмпиема плевры).
- Инфекции ЛОР-органов (острый средний отит, мастоидит, синусит).

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 781

- Интраабдоминальные инфекции (перитониты различной локализации, в т.ч. послеоперационные; холециститы, холангиты).
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефриты).
- Инфекции органов малого таза.
- Дизентерия.
- Сальмонеллез.
- Гонорея.
- Сифилис.
- Мягкий шанкр.
- Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).

Способ применения и дозы

В/в или **в/м.**

При среднетяжелых формах инфекций: взрослым и детям старше 12 лет — в/в или в/м 1 г 3 р/сут; **детям младшего возраста** — 50—100 мг/кг/сут.

При тяжелых формах инфекций: взрослым и детям старше 12 лет — в/в 2 г 3—4 р/сут; **детям младшего возраста** — 100—200 мг/кг/сут.

Регистрационное удостоверение:
Р № 001155/01-2002 от 12.03.2002

Цефтриабол® (Ceftriabolum®)

АБОЛмед (Россия)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)
Базовый цефалоспорин 3-го поколения пролонгированного действия

Форма выпуска

Пор. д/р-ра для в/в и в/м введения

Основные эффекты

Активен в отношении многих грамотрицательных и грамположительных аэробов и анаэробов.

Показания

- Пневмония.
- Плеврит.
- Абсцесс легкого.
- Менингит бактериальной этиологии.
- Инфекции мочеполовой системы.
- Инфекции желчевыводящих путей.
- Инфекции ЛОР-органов.
- Перитонит.
- Сепсис.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Раневые инфекции.
- Гонорея.
- Сифилис.
- Тяжелые кишечные инфекции.
- Дизентерия.
- Сальмонеллез.
- Бактериальный эндокардит.
- Болезнь Лайма.
- Профилактика послеоперационных осложнений в хирургии, урологии, акушерстве и гинекологии, ЛОР-практике.

Способ применения и дозы

В/в (струйно медленно за 3—4 мин или капельно в течение 30 мин), в/м.

Взрослым и детям старше 12 лет: 1—2 г 1 р/сут; максимально 2 г 2 р/сут.

Профилактика послеоперационных осложнений — в/в струйно однократно 1—2 г за 30—60 мин до начала операции.

Неосложненная гонорея — в/м однократно 0,25 г.

Диссеминированная гонококковая инфекция — в/в или в/м взрослым 1 г, детям 0,025—0,05 г/кг 1 р/сут курсом 7 дней (при менингите 10—14 дней).

Сифилис — 1 г 1 р/сут, курсом 14 дней.

Мягкий шанкр — в/м однократно 0,25 г.

Болезнь Лайма — в/в **взрослым** — 2 г 1 р/сут, **детям** — 0,075—0,1 г/кг/сут, в 1—2 введения, курсом 14—30 дней.

Грудным детям (с 3-й недели жизни) и детям до 12 лет — 0,02—0,08 г/кг 1 р/сут. Дозу выше 0,05 г/кг вводят в/в капельно. Суточная доза не должна превышать 2 г.

Новорожденным (до 2-й недели жизни) — независимо от степени доношенности 0,02—0,05 г/кг 1 р/сут, курсом не более 10 дней.

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста — в/в начальная суточная доза 0,1 г/кг (но не более 4 г) в 2 введения (при идентификации возбудителя и степени его чувствительности дозу соответственно уменьшают), курсом от 4 до 10—14 дней.

При почечной недостаточности (Cl-креатинина менее 10 мл/мин) дозу уменьшают в 2 раза.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных детей.
- Беременность (I триместр).

Регистрационное удостоверение:
№ 001156/01-2002 от 12.03.2002

Циклоспорин (Ciclosporin)

Иммунодепрессивные ЛС

Форма выпуска

Капс. 25, 50, 100 мг
Р-р для приема внутрь 0,1 г/мл
Конц. для приготовления р-ра д/инф. 50 мг/мл

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 782

Механизм действия

Подавляет развитие реакций клеточного типа, включая иммунитет в отношении аллотрансплантата, кожную гиперчувствительность замедленного типа, аллергический энцефаломиелит, артрит, обусловленный адъювантом Фрейнда, болезнь «трансплантат-против-хозяина», а также зависимое от Т-лимфоцитов образование антител.

Молекулярный механизм действия — связывание с цитоплазматическим белком (17 Kda циклофилон), обладающим пептидил-пропилцис-транс изомеразной активностью. Комплекс циклоспорин-циклофилин специфически и конкурентно связывается и ингибирует кальциневрин (серин/треонин фосфатаза). Это приводит к подавлению транскрипционной активности «ранних» генов цитокинов — в первую очередь ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, CD40L, ГМ-КСФ, ФНО-α, ИФН-γ. Блокирование этих цитокинов приводит к подавлению активации Т-лимфоцитов, а следовательно, Т-клеточного иммунного ответа. Действует на лимфоциты обратимо.

Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. Не обладает цитотоксической активностью, синтез медиаторов, регулирующихся другими генами, и пути клеточного метаболизма не нарушаются. Кроме того, циклоспорин подавляет дифференцировку и программированную гибель (апоптоз) Т-лимфоцитов, способствуя тем самым развитию толерантности.

В многочисленных контролируемых исследованиях было убедительно доказано, что циклоспорин является весьма эффективным ЛС для лечения РА, не только вызывающим симптоматическое улучшение, но и оказывающим базисное противоревматическое действие. При оценке клинической эффективности отмечено уменьшение выраженности боли, функциональной способности, продолжительности утренней скованности и выраженности синовита, снижение концентрации острофазовых белков, уменьшение дозы ГКС, замедление прогрессирования суставной деструкции по данным рентгенологического исследования.

В настоящее время накоплен определенный опыт применения циклоспорина при системной красной волчанке: у пациентов, резистентных к терапии ГКС и цитотоксиками, отмечено снижение активности болезни по индексу SLEDAI, нормализация мочевого осадка, уменьшение кожных проявлений, артрита, серозита, спленомегалии, увеличение гемоглобина, тромбоцитов, С3- и С4-компонентов комплемента, снижение титров анти-ДНК, стабилизация мочевого синдрома, уменьшение общей активности болезни (индекс SLEDAI). По данным серийных пункционных биопсий почек у пациентов с активным волчаночным нефритом IV или III классов по классификации ВОЗ, отмечена положительная динамика морфологических проявлений активности волчаночного нефрита.

Тем не менее до сих пор не проведены контролируемые испытания эффективности циклоспорина по сравнению со стандартной терапией, неизвестно влияние длительного применения ЛС на отдаленный прогноз болезни и истинный спектр токсических эффектов.

Фармакокинетика

Абсорбируется из ЖКТ в кровь не полностью, и степень всасывания может меняться. Абсорбция снижается после пересадки печени, при заболеваниях печени или патологии ЖКТ (диарея, рвота, илеус). **Биодоступность** — 30%, увеличивается при повышении дозы и продолжительности лечения. Интенсивно связывается с белками и форменными элементами крови (**концентрация** в цельной крови в 2 —9 раз выше, чем в плазме). **Связывается** с белками крови 90% (преимущественно с липопротеинами). Распределяется главным образом вне кровяного русла; присутствует в плазме — 33—47%, в лимфоцитах — 4—9%, в гранулоцитах — 5-12%, в эритроцитах — 41—58%. C_{max} достигается через 1,5—3,5 ч после п/о приема. $T_{1/2}$ — 19 ч у взрослых и 7 ч — у детей, независимо от дозы или пути введения. Секретируется с грудным молоком.

Метаболизируется печенью, ферментом Р450 3А, в меньшей степени гастроинтестенальной системой, почками. Описано, по крайней мере, 25 метаболитов, многие из которых биологически активны и токсичны, но в меньшей степени, чем сам циклоспорин. **Выводится** с желчью; почками — 6% введенной п/о дозы, 0,1% — в неизмененном виде).

Показания

- Эндогенный увеит (активный, угрожающий зрению увеит среднего или заднего участка глаза неинфекционной этиологии, если обычная терапия не дает результата или приводит к тяжелым побочным эффектам).
- Увеит Бехчета (с рецидивирующими приступами воспаления, затрагивающего сетчатку).
- Атопический дерматит (в тяжелой форме, в случаях, когда показана системная терапия).
- Нефротический синдром (в стадии ремиссиии, стероидзависимая и стероид-резистентная форма).
- Псориаз (тяжелое упорное течение, недостаточный ответ на системное лечение).
- Ревматоидный артрит (тяжелые формы активного течения в случаях, когда классические медленно действующие противоревматические ЛС неэффективны или их применение невозможно).
- В комбинации с другими иммуносуппресивными ЛС и ГКС — для профилактики реакции отторжения при пересадке костного мозга, почки,

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 783

печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких или поджелудочной железы.
- Болезнь «трансплантат-против-хозяина» (профилактика и лечение), отторжение трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

Способ применения и дозы

В/в (капельно) по 150—350 мг 1 р/сут. **Внутрь** по 75—500 мг 2 р/сут. **Максимальная разовая доза**: 0,5—1 г. **Средняя суточная доза у детей**: 6 мг/кг.

Если при монотерапии циклоспорином не удается достичь желаемого эффекта, возможно комбинирование с малыми дозами ГКС, внутрь. Если через 3 мес лечения положительного эффекта не наблюдается, терапию следует прекратить. Для поддерживающего лечения дозу следует медленно уменьшить до минимальной эффективной.

При увеличении уровня креатинина более чем на 30% необходимо уменьшить дозу ЛС на 0,5—1,0 мг/кг/сут в течение 1 мес. При снижении уровня креатина на 30% продолжить лечение ЛС. При сохранении 30% увеличения концентрации креатинина прекратить лечение. При снижении содержания креатинина на 10% по сравнению с базальным уровнем возобновить лечение.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу).
- Тяжелое нарушение функции почек.
- Артериальная гипертензия.
- Злокачественные новообразования.

Предостережения, контроль терапии

Лечение следует проводить только в специализированных лечебных учреждениях. Для приготовления инфузионного р-ра желательно использовать стеклянные контейнеры. Пластмассовые емкости можно применять только в том случае, когда они соответствуют спецификациям для «Пластмассовых контейнеров для крови» Европейской Фармакопеи (полиоксиэтилированное касторовое масло, содержащееся в концентрате, может вызвать экстракцию фталата из поливинилхлорида). Контейнеры и их пробки не должны содержать силиконовое масло и другие жирные вещества.

Во время лечения следует:
- контролировать функциональное состояние почек и печени, АД; калий, магний в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек); концентрацию мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, «печеночных» ферментов, амилазы и липидов в сыворотке (до начала лечения и после 1-го месяца лечения) — если повышение концентрации липидов, мочевины, креатинина, билирубина, «печеночных» ферментов в крови имеет стойкий характер, необходимо снижение доз циклоспорина;
- в течение, по крайней мере, первых 30 мин после начала вливания и через небольшие промежутки времени в последующем контролировать состояние пациентов, получающих циклоспорин (непрерывное наблюдение);
- при появлении первых признаков анафилактической реакции прекратить вливание (с целью профилактики анафилактических реакций показано введение антигистаминного ЛС перед в/в инфузией);
- учитывать, что в связи с риском возникновения анафилактических реакций, в/в введение циклоспорина применяют только в тех случаях, когда пациент не может принимать циклоспорин внутрь (рекомендуется по возможности как можно быстрее перейти на п/о прием циклоспорина);
- помнить, что пациенты, получающие циклоспорин, менее подвержены инфекциям по сравнению с теми, которые получают другие иммунодепрессанты;
- определяя дозы циклоспорина, дающие достаточный иммунодепрессивный эффект, для пациентов, перенесших пересадку печени, необходимо применять специфические моноклональные антитела или проводить параллельное определение с использованием как специфических, так и неспецифических моноклональных антител;
- при развитии артериальной гипертензии начать гипотензивное лечение.

С осторожностью назначать:
- при приеме потенциально нефротоксичных ЛС (ацикловир, аминогликозидные антибиотики, ципрофлоксаци, амфотерицин В).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:
- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- панкреатит;
- боли в животе;
- гепатотоксичность (повышение трансаминаз, билирубина).

Со стороны центральной и периферической нервной системы:
- тремор;
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- парестезии;
- эпилептический синдром;
- гиперестезия;
- мышечные спазмы;
- мышечная слабость;
- миопатия;

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 784

- энцефалопатия;
- нарушение зрения;
- нарушение сознания;
- нарушение движений;
- парестезии (жжение в кистях рук и ступнях ног).

Аллергические реакции:
- кожная сыпь, острый респираторный дистресс-синдром, изменения АД, тахикардия, «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки, бронхоспазм, снижение АД, тахикардия (в тяжелых случаях — шок), возникновение которых связано с полиоксиэтилированным касторовым маслом, входящим в состав концентрата для инфузий.

Со стороны мочевыделительной системы:
- нефропатия (часто бессимптомная; инерстициальный фиброз с клубочковой атрофией, гематурия).

Со стороны системы крови:
- анемия;
- тромбоцитопения;
- на фоне микроангиопатической гемолитической анемии и почечной недостаточности — гемолитический уремический синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- повышение АД (часто бессимптомное, особенно у пациентов после пересадки сердца);
- отеки;
- аритмии.

Со стороны обмена веществ:
- гипомагниемия;
- гиперкалиемия;
- гиперлипидемия.

Со стороны дыхательной системы:
- бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы:
- гипертрихоз;
- увеличение массы тела;
- дисменорея;
- аменорея.

Другие эффекты:
- лимфопролиферативные заболевания после трансплантации: лимфома;
- злокачественные болезни кожи;
- гиперплазия десен (кровоточивость, гиперчувствительность, расширение).

Передозировка

Симптомы: нарушение функции почек.

Лечение: симптоматическая терапия. Циклоспорин практически не выводится из организма при гемодиализе и гемоперфузии с использованием активированного угля. Необходимо снижение дозы на 25—50% у пациентов, у которых на фоне лечения отмечается повышение АД, рост уровня креатинина (более чем на 30% от исходного значения). При невозможности проконтролировать побочный эффект или в случае тяжелого нарушения функции почек ЛС отменяют.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Повышение риска развития нефротоксичности аминогликозидов
Андрогены	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Барбитураты	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
β-адреноблокаторы	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Вакцины живые	Ослабление действия вакцин (использование живых ослабленных вакцин следует избегать)
ГКС	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Иммунодепрессоры	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Ингибиторы АПФ	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Ингибиторы протеаз ВИЧ	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Калийсберегающие диуретики	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Калийсодержащие ЛС	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Калийсодержащие пенициллины	Не следует назначать при лечении циклоспорином
НПВС	Повышение риска развития нефротоксичности НПВС (необходимо снижение дозы обоих ЛС)
Оральные контрацептивы	Увеличение концентрации циклоспорина за счет ингибиции его метаболизма
Пероральные контрацептивы	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 785

Группы и ЛС	Результат
Производные бензодиазепина	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Сердечные гликозиды	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Фторхинолоны	Повышение риска развития нефротоксичности фторхинолоны
Эстроген-гестагенные ЛС	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Эстрогены	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Препараты для PUVA-терапии	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи, псориаз
Азатиоприн	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Активированный уголь	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи
Аллопуринол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Аминоглутетимид	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Амфотерицин В	Повышение риска развития нефротоксичности амфотерицина В
Бромкриптин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Вальпроат натрия	Усиление действия вальпроата натрия
Верапамил	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Гепарин	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Грейпфрутовый сок	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Даназол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Джозамицин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Дигоксин	Снижение клиренса и объема распределения дигоксина, увеличение токсичности дигоксина
Диклофенак	Повышение риска возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии
Дилтиазем	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Доксициклин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Изониазид	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Индометацин	Повышение риска возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии
Итраконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Карбамазепин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Кетоконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 786

Группы и ЛС	Результат
Кларитромицин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Колхицин	Повышение риска развития нефротоксичности колхицина; увеличение риска развития миалгии и слабости
Ловастатин	Повышение риска возникновения рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Мелфалан	Повышение риска развития нефротоксичности мелфалана
Меркаптопурин	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Метаклопрамид	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Метамизол натрий	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Метоклопрамид	Увеличение концентрации циклоспорина за счет ингибиции его метаболизма
Метоксален	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи
Миконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Миноксидил	Усиление гипертрихоза
Напроксен	Повышение риска возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии
Нафциллин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Никардипин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Нифедипин	Увеличение риска развития гиперплазии десен
Преднизолон	Снижение клиренса преднизолона, лечение высокими дозами преднизолона может повышать концентрацию циклоспорина в крови
Прогестерон	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Пропафенон	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Рифампицин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Симвастатин	Повышение риска возникновения рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Сукцинилхолин	Не следует назначать при лечении циклоспорином
Сульфадимидин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Теофиллин	Усиление действия теофиллина
Тиклопидин	Снижение концентрации циклоспорина за счет индукции метаболизма
Триметоприм	Повышение риска развития нефротоксичности триметоприма; ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Триоксален	Повышение риска развития злокачественных новообразований кожи
Фенитоин	Ускорение метаболизма циклоспорина (необходима коррекция дозы)
Флуконазол	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Хинидин	Усиление действия хинидина
Хлорамбуцил	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 787

Группы и ЛС	Результат
Циклофосфамид	Повышение риска развития избыточной иммунодепрессии, приводящей к повышению чувствительности к инфекциям и развитию лимфопролиферативных заболеваний
Циметидин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности
Эритромицин	Повышение концентрации циклоспорина (ингибирование Р450 изофермент CYP3A) и риска возникновения гепато- и нефротоксичности

Синонимы
Веро-циклоспорин (Россия), Имуспорин (Индия), Консупрен (Чешская республика), Панимун Биорал (Индия), Сандиммун (Швейцария), Циклопрен (Россия), Циклорал (Россия), Циклоспорин (Китай), Циклоспорин ГЕКСАЛ (Германия), Экорал (Чешская Республика)

Циклофосфамид (Cyclophosphamide)

Цитостатики

Форма выпуска
Табл., п.о., 50 мг
Драже 50 мг
Пор. лиоф. д/ин. 100, 200, 500, 1000 мг

Механизм действия
Является неактивной транспортной формой, распадающейся под действием фосфатаз с образованием активного компонента непосредственно в клетках опухоли, «атакует» нуклеофильные центры белковых молекул, нарушает синтез ДНК и РНК, блокирует митотическое деление и вызывает необратимое повреждение клеток.

Основные эффекты
Оказывает влияние на различные этапы клеточного и гуморального иммунного ответа и вызывает:
- абсолютную Т- и В-лимфопению с преимущественной элиминацией В-лимфоцитов;
- подавление бласттрансформации лимфоцитов в ответ на антигенные, но не митогенные стимулы;
- подавление синтеза антител и кожной замедленной гиперчувствительности;
- снижение уровня иммуноглобулинов, развитие гипогаммаглобулинемии;
- подавление функциональной активности В-лимфоцитов *in vitro*.

В результате вышеперечисленных механизмов развиваются иммунодепрессивный и цитостатический эффекты.

Фармакокинетика
После приема внутрь хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. **Биодоступность** составляет 75%. При п/о приеме концентрация циклофосфамида и его метаболитов в тканях такая же, как при в/в введении. После в/в введения C_{max} метаболитов достигается через 2—3 ч, **концентрация** быстро уменьшается в первые 24 ч (в крови определяется в течение 72 ч). **Биодоступность** — 90%. Объем распределения — 0,6 л/кг. **Связывается** с белками плазмы на 12—14%, для некоторых активных метаболитов — более 60%.

Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — до 7 ч у взрослых, 4 ч — у детей.

Выводится почками (в виде метаболитов 60%, в неизмененном виде 5—25%) и с желчью. Нарушение функции почек приводит к нарастанию иммуносупрессивной и токсической активности. Возможно выведение с помощью диализа.

Показания
- Ревматоидный артрит.
- Псориатический артрит.
- Системная красная волчанка.
- Дерматомиозит.
- Рассеянный склероз.
- Грибовидный микоз.
- Гранулематоз Вегенера.
- Узелковый периартериит.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Нефротический синдром.
- Подавление реакции отторжения трансплантата.
- Мелкоклеточный рак легкого.
- Рак яичников, рак шейки и тела матки.
- Рак молочной железы.
- Рак мочевого пузыря
- Рак предстательной железы.
- Нейробластома
- Ретинобластома.
- Лимфогранулематоз.
- Лимфосаркома.
- Неходжкинские лимфомы.
- Ретикулосаркома.
- Остеогенная саркома.
- Множественная миелома.
- Хронические лимфо- и мелолейкозы.
- Острые лимфо-, миело- и монобластные лейкозы.
- Опухоль Вильмса.
- Саркома Юинга.
- Семинома яичка.

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 788

Способ применения и дозы

Доза подбирается индивидуально и корректируется на основании клинического эффекта, степени выраженности токсического действия.

В/в, в/м по 0,2—0,4 г 1 р/сут или 0,5—1 г 1 раз в 2—5 дней или 1,5—3 г 1 раз в 10—20 дней. Для приготовления р-ра 100 мг растворяют в 5 мл, 200 мг — в 10 мл, 500 мг — в 25 мл воды для инъекций (нельзя использовать физиологический р-р). **Максимальная разовая доза** — 1,5 г (в/в или в/м).

Максимальная суточная доза — 1,5 г (в/в или в/м).

Внутрь по 50—100 мг 1—2 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипо- и аплазия костного мозга.
- Выраженная кахексия.
- Анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- Сердечная недостаточность
- Тяжелые заболевания печени/почек.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

Во время лечения следует:

- контролировать картину периферической крови (во время основного курса — 2 р/нед, при поддерживающей терапии — 1 р/нед) и мочевого осадка;
- прекратить терапию циклофосфамидом при снижении лейкоцитов до 2500/мкл и тромбоцитов — до 100 000/мкл;
- при применении более высоких доз с целью профилактики геморрагического цистита использовать уромитексан (месна) и потреблять больше жидкости.

При применении циклофосфамида для лечения неопухолевых заболеваний рекомендуется чрезвычайная осторожность из-за возможного канцерогенного действия ЛС при длительном применении.

С осторожностью назначать:

- при тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- токсический гепатит;
- анорексия;
- стоматит;
- сухость во рту;
- диарея;
- гастралгия;
- желудочно-кишечные кровотечения.

Со стороны центральной и периферической нервной системы:

- головная боль;
- астения;
- головокружение;
- спутанность сознания.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.

Со стороны мочевыделительной системы:

- абактериальный геморрагический цистит;
- нефропатия (связана с гиперурикемией);
- уретрит.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения;
- анемия.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция;
- гиперпигментация;
- внутрикожные кровоизлияния;
- покраснение лица.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- оссалгия.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, выраженная депрессия костного мозга, лихорадка, геморрагический цистит, синдром полиорганной недостаточности.

Лечение: симптоматическая терапия, назначение противорвотных средств, при необходимости — переливание компонентов крови, антибиотики широкого спектра действия и т.д.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного эффекта за счет уменьшения синтеза прокоагулянтных факторов в печени
Барбитураты	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Вакцины, содержащие убитые или живые вирусы	Уменьшение образование антител к вакцине
Гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемического действия
ГКС	Ослабление выраженности эффектов циклофосфамида (в т.ч. токсического)
Гормоны ЩЖ	Усиление выраженности эффектов циклофосфамида
Трициклические антидепрессанты	Усиление выраженности эффектов циклофосфамида
Адриамицин	Увеличение кардиотоксичности адриамицина

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 789

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Развитие более выраженной миелодепрессии при одновременном приеме аллопуринола
Пробенецид	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и повышение риска развития нефропатии
Рубромицин	Увеличение кардиотоксичности рубромицина
Теофиллин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Хингамин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида
Хлорпромазин	Усиление выраженности эффекта циклофосфамида

Синонимы
Циклофосфамид (Латвия), Циклофосфан (Россия), Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый (Россия), Циклофосфана таблетки, покрытые оболочкой, 0,05 г (Россия), Цитоксан (США), Эндоксан (Швейцария)

Ципрогептадин (Cyproheptadine)

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов

Форма выпуска
Сироп 40 мг/мл
Табл. 4 мг

Механизм действия
Блокатор H_1-гистаминорецепторов, проявляет также М-холиноблокирующую и антисеротониновую активность.

Основные эффекты
- Противоаллергическое действие наиболее выражено в отношении зудящих дерматозов.
- Обладает антихолинергическим.
- Обладает седативным действием.
- Стимулирует аппетит.
- Блокирует гиперсекрецию СТГ (при акромегалии).
- Блокирует гиперсекрецию АКТГ (при синдроме Кушинга).

Фармакокинетика
Абсорбция — высокая, TC_{max} — 2 ч, терапевтический уровень концентрации сохраняется в течение 4—6 ч.

Хорошо распределяется в организме, включая ЦНС.

Интенсивно **метаболизируется** в печени.

Выводится через кишечник — 2—20% (из них 34% — в неизмененном виде); почками — 40%, преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. При ХПН выведение снижено.

Возможность прохождения через плацентарный барьер и выделения с грудным молоком не доказана.

Показания
Аллергические реакции:
- крапивница;
- сенная лихорадка;
- аллергический дерматит;
- вазомоторный ринит;
- сывороточная болезнь;
- ангионевротический отек.

Профилактика аллергических реакций (в т.ч. на введение ЛС, переливание крови)
- Кожные заболевания.
- Контактный дерматит.
- Токсикодермия.
- Атопический дерматит.
- Экзема.
- Снижение аппетита.
- Хронический панкреатит (в составе комплексного лечения).
- Мигрень.

Способ применения и дозы
Внутрь, взрослым — по 4 мг 3 р/сут. **Для лечения хронической крапивницы** — по 2 мг 3 р/сут. **При остром приступе мигрени** — однократно 4 мг, при отсутствии эффекта через 30 мин прием этой же дозы повторяют; в качестве поддерживающей терапии — по 4 мг 3 р/сут.

При анорексии — 12 мг/сут в 3 приема, максимальная суточная доза — 32 мг.

Детям от 6 мес до 2 лет — только в особых случаях, в дозе 0,4 мг/кг/сут в течение 3—4 нед; детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 6 мг/сут, от 6 до 14 лет — 12 мг/сут; **при анорексии** — до 8 мг. **Максимальные суточные дозы у детей** 2—6 лет — 8 мг, 6—14 лет — 12 мг.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Закрытоугольная глаукома.
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Предрасположенность к отекам.
- Задержка мочи.
- Беременность.
- Период лактации.
- Грудной возраст (до 6 мес).

Предостережения, контроль терапии
- В связи с наличием седативного эффекта первый прием рекомендуется проводить в вечернее время после еды.

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 790

- Лечение детей и пациентов пожилого возраста должно проводиться под врачебным контролем из-за их повышенной чувствительности к антигистаминным ЛС. Во время лечения запрещается употреблять этанол.
- Может применяться совместно с наркотическими анальгетиками, анксиолитиками (под строгим врачебным контролем) для комплексной предоперационной подготовки больных, т.к. препарат не только усиливает действие одновременно применяемых ЛС, но и предупреждает развитие нежелательных эффектов гистамина (снижение АД, бронхоспазм), выделяющегося в результате травматизации тканей организма во время операции.
- Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Побочные эффекты
- Сонливость.
- Тревожность.
- Атаксия.
- Зрительные галлюцинации.
- Головокружение.
- Головная боль.
- Сухость во рту.
- Тошнота.
- Экзантема.

Передозировка
Симптомы: **у детей** — возбуждение, галлюцинации, атетоз, судороги, мидриаз и неподвижность зрачков, гиперемия кожи лица, гипертермия, сосудистый коллапс, кома; **у взрослых** — заторможенность, депрессия, психомоторное возбуждение, судороги, кома, редко — гипертермия; гиперемия кожи.

Лечение: промывание желудка; активированный уголь; при развитии выраженных атропиноподобных эффектов — парентеральное введение р-ра физостигмина салицилата; по показаниям — вазоконстрикторные и противоэпилептические ЛС, ИВЛ; реанимационные мероприятия; психостимуляторы и аналептики противопоказаны.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Анксиолитики	Усиливает эффект
Наркотические анальгетики	Усиливает эффект
Трициклических антидепрессанты	Усиливает М-холиноблокирующее и депримирующее действие
Седативные ЛС	Усиливается их центральное депрессивное действие
Снотворные ЛС	Усиливается их центральное депрессивное действие
Кофеин	Уменьшает угнетающее действие на ЦНС
Фенамин	Уменьшает угнетающее действие на ЦНС
Этанол	Несовместим

Синонимы
Перитол (Венгрия)

Цифран® ОД (Cifran® OD)
Ranbaxy Laboratories (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)
Хинолоны и фторхинолоны

Форма выпуска
Табл. пролонгированного действия, п.о., 500, 1000 мг

Основные эффекты
Противомикробный препарат широкого спектра действия. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и в фазе покоя; повышает проницаемость клеточной оболочки бактерий. Цифран ОД таблетки обеспечивают длительное, равномерное высвобождение ципрофлоксацина, при этом препарат принимается только 1 р/день.

Показания
Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:
- Гонорея.
- Хронический бактериальный простатит.
- Воспалительные заболевания кожных покровов.
- Пиелонефрит, цистит (в т.ч. осложненный).
- Осложненные внутрибрюшные воспалительные заболевания (применяется в комбинации с метронидазолом).
- Инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела дыхательного тракта, включая пневмонию, обострение хронического бронхита и инфекционные осложнения муковисцидоза.
- Острый синусит.
- Холецистит, холангит.
- Воспалительные заболевания костей и суставов (в т.ч. острый и хронический остеомиелит).
- Диарея инфекционного генеза.

_.qxd 04.02.05 16:36 Page 791

Способ применения и дозы

Гонорея острая неосложненная — 500 мг **внутрь** однократно — 1 день.

Гонорея осложненная — по 500 мг 1 р/сут 3—5 дней.

Хронический бактериальный простатит — по 1000 мг однократно в день — 28 сут.

Инфекции мочевыводящих путей — по 500—1000 мг 1 р/сут внутрь 3—10 дней.

Инфекции кожи — 1000—1500 мг — 1 р/сут 7—14 дней.

Регистрационное удостоверение:
П № 014995/01-2003 от 02.06.2003

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 792

Э

Экзодерил® (Exoderil®)

Biochemie GmbH (Австрия)

Нафтифин (Naftifine)
Антимикотики

Форма выпуска

Крем 1%, туба 15 г
Р-р 1%, фл. 10 мл

Механизм действия

Противогрибковое средство, предназначенное для наружного применения, относящееся к классу аллиламинов.

Механизм действия связан с ингибированием синтеза эргостерола. Нафтифин активен в отношении дерматофитов, таких как трихофитон, эпидермофитон и микроспорум, дрожжевых (*Candida*), плесневых (*Aspergillus*) и других грибов (например, *Sporotrix schenckii*). В отношении дерматофитов и аспергиллюс нафтифин действует фунгицидно в условиях *in vitro*.

Нафтифин обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В клинических условиях было установлено, что нафтифин обладает противовоспалительным действием, которое способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления, особенно зуда.

Поскольку Экзодерил быстро проникает в кожу, создавая устойчивые противогрибковые концентрации в различных ее слоях, возможно его местное применение всего 1 р/сут.

Показания

Препарат применяется при лечении следующих заболеваний:

- грибковых инфекций кожи и кожных складок (*Tinea corporis, Tinea inquinalis*);
- межпальцевых микозов (*Tinea manum, Tinea pedum*);
- грибковых инфекций ногтей (онихомикозы);
- кожных кандидозов;
- отрубевидного лишая;
- воспалительных дерматомикозов (с сопутствующим зудом или без него).

Способ применения и дозы

Экзодерил следует **наносить** на пораженную поверхность кожи и соседние с ней участки 1 р/сут после тщательной очистки и высушивания. **Длительность лечения: при дерматомикозах** — 2—4 нед (при необходимости — до 8 нед), при кандидозах — 4 нед, при онихомикозах следует применять р-р 2 р/сут с длительностью терапии до 6 мес. **Для предотвращения рецидива инфекции** следует продолжать лечение в течение не менее 2 нед после клинического выздоровления.

Регистрационное удостоверение:
П-8-242 № 011273 от 26.07.2004

Экстенциллин (Extencilline)

Рон-Пуленк Рорер (Франция)

Бензатина бензилпенициллин
(Benzathine benzylpenicillin)
Антибиотики, пенициллины

Форма выпуска

Пор. лиоф. для ин. р-ра, 0,6; 1,2; 2,4 млн МЕ

Механизм действия

Бензатина бензилпенициллин является бета-лактамным антибиотиком из группы пенициллинов типа G пролонгированного действия. Оказывает бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы за счет подавления синтеза мукопептидов клеточной оболочки. Эффективен в отношении *Streptococcus pyogenes* A и *Treponema pallidum*, вызывающих сифилис и фрамбезию.

Показания

- Профилактика обострения суставного ревматизма.
- Лечение сифилиса и других заболеваний, вызванных трепонемами (фрамбезия, пинта).

Способ применения и дозы

В/м глубоко. В асептических условиях приготовить р-р путем введения во флакон 2 мл воды для инъекций на 600 000 МЕ; 4 мл воды для инъ-

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 793

екций на 1200 000 МЕ; 8 мл воды для инъекций на 2400 000 МЕ.

Тщательно перемешать перед применением путем прокатывания флакона между ладонями рук, стараясь избежать образования обильной пены.

Профилактика рецидивов суставного ревматизма: однократно через 15 дней.

Взрослым — 2400 000 МЕ, **детям** (в зависимости от возраста) от 600 000 до 1200 000 МЕ.

Сифилис: однократно через 8 дней взрослым по 2400 000 МЕ.

Фрамбезия и **пинта** (эндемические трепонематозы): однократно **взрослым** от 1200 000 до 2400 000 МЕ, **детям** (с массой тела до 45 кг) от 600 000 до 1200 000 МЕ.

Противопоказания
- Аллергия на бета-лактамные антибиотики (пенициллины и цефалоспорины).

Предостережения, контроль терапии
- Препарат нельзя вводить внутривенно!
- Следует учитывать возможность перекрестной аллергии с цефалоспоринами.
- При почечной недостаточности дозы снижаются в соответствии с клиренсом креатинина.
- Применение при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
- Рекомендуется прекратить грудное вскармливание на время лечения.

Регистрационное удостоверение:
П № 013932/01-2002 от 17.04.2002

Элидел® (Elidel®)

Новартис Фарма ГмбХ (Германия)

Пимекролимус (Pimecrolimus)
Топические ингибиторы кальциневрина

Форма выпуска
Крем 1%

Механизм действия
Селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Специфично связывается с макрофилином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу кальциневрин. В частности, в наномолярных концентрациях пимекролимус ингибирует синтез в человеческих Т-лимфоцитах интерлейкина-2, интерферона гамма (Th1 тип), интерлейкина-4 и интерлейкина-10 (Th2 тип). Кроме того, *in vitro* после взаимодействия с комплексом антиген/IgE предотвращает антиген/IgE — опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тучных клеток. Блокируя транскрипцию ранних цитокинов, подавляет активацию Т-лимфоцитов. Не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток.

Основные эффекты
- Противовоспалительная активность, селективная в отношении кожи.
- Низкая способность вызывать системные иммунные ответы.

Фармакокинетика
Концентрации пимекролимуса в крови отмечаются на стабильно низком уровне, независимо от площади поражения кожных покровов, длительности терапии и возраста пациентов. Поскольку при местном применении концентрации пимекролимуса в крови очень низкие, определение параметров метаболизма не представляется возможным.

Показания
- Атопический дерматит (экзема).

Способ применения и дозы
Местно, нанести тонким слоем на пораженную поверхность (можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову, лицо, шею, а также на области опрелостей) и осторожно втирать до полного впитывания, 2 р/сут, до полного исчезновения симптомов.

Препарат показан для кратковременного и длительного применения у взрослых, а также у детей (от 3 мес) и подростков.

Ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существует.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Острая вирусная инфекция.

Предостережения, контроль терапии
- Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения.
- После прекращения лечения, во избежание последующих обострений, при первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить.
- В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение крема Элидел возможно после излечения инфекции.
- При лечении кормящих женщин следует избегать нанесения крема в области грудных желез.
- Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения крема Элидел.

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 794

- После водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема Элидел.
- Поскольку воздействие крема Элидел на области введения вакцины не изучалось, его нанесение на эти области не рекомендуется до тех пор, пока полностью не исчезнут местные проявления поствакцинальной реакции.
- Не рекомендуется применять препарат совместно с другими местными средствами (исследования совместимости не проводились).

С осторожностью назначать:
- во время беременности (нет адекватных данных по применению препарата у беременных женщин);
- во время кормления грудью (соответствующих исследований не проводилось).

Побочные эффекты
Со стороны кожи и ее производных:
- жжение (в месте нанесения);
- сыпь;
- боль;
- раздражение;
- зуд и покраснение кожи;
- шелушение;
- сухость;
- кожные папилломы;
- кожные инфекции (фолликулит);
- нагноение;
- простой герпес;
- дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема);
- контагиозный моллюск.

Со стороны нервной системы:
- парестезии.

Регистрационное удостоверение:
№ 014689/01-2002 от 30.12.2002

Элоком (Elocom)
Шеринг-Плау Корпорейшн (США)

Мометазон (Mometasone)
Глюкокортикоиды, дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Мазь 0,1%
Крем 0,1%
Лосьон

Механизм действия
Предположительно, происходит индуцирование выделения белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 (липокортинов), контролирующих биосинтез таких сильнодействующих медиаторов воспаления, как простагландины и лейкотриены, путем торможения высвобождения их общего предшественника — арахидоновой кислоты.

Основные эффекты
- Противовоспалительный.
- Противозудный.
- Антиэкссудативный.

Фармакокинетика
При однократной местной аппликации на неповрежденную кожу (без окклюзионной повязки) 0,7% дозы мази и 0,4% крема обнаруживаются в крови через 8 ч. Есть основания полагать, что уровень абсорбции для формы лосьона также незначителен.

Показания
- Ослабление и ликвидация воспалительных явлений и зуда при дерматозах, поддающихся глюкокортикоидной терапии, у взрослых и детей с 2 лет.

Способ применения и дозы
Местно.

Крем или мазь: наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1 р/сут.

Лосьон: наносят несколько капель на пораженные участки кожи 1 р/сут; после нанесения лосьон втирают мягкими движениями до исчезновения его с поверхности кожи. Для наиболее эффективного и экономичного использования препарата необходимо поднести носик флакона поближе к пораженному участку кожи и слегка сжать флакон.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии
- Применение при беременности возможно лишь в случае, если потенциальный положительный эффект для матери оправдывает возможный риск для плода.
- Не использовать с окклюзионными повязками, включая подгузники и пластиковые трусы.
- Не использовать в офтальмологии.
- В результате системной абсорбции при местном применении на большие участки кожи в течение длительного времени может возникнуть обратимое подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развиться синдром Кушинга, гипергликемия и глюкозурия. После отмены препарата могут развиться симптомы глюкокортикоидной недостаточности. Поэтому необходимо принимать соответствующие меры предосторожности в случае применения ГКС на большие участки кожи или предполагаемого длительного использования (проведение теста с АКТГ-стимуляцией, измерение утреннего содержания кортизола в плазме и др.).

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 795

С осторожностью назначать:
- при кормлении грудью (при системном применении ГКП появляются в грудном молоке, что может привести к замедлению роста ребенка, воздействию на эндогенный синтез ГКС и к иным неблагоприятным эффектам);
- при нанесении на лицо или в области паха и подмышечных впадин;
- безопасность и эффективность мометазона фуроата при местном применении у детей в течение периода, превышающего 6 нед, не изучались. В связи с тем что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга при применении любых ГКС местного действия. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта. У детей от 6 мес до 2 лет курс лечения не должен превышать 5 дней.

Побочные эффекты
Редко:
- раздражение и сухость кожи;
- жжение;
- зуд;
- признаки атрофии кожи;
- фолликулит;
- угревидная сыпь;
- гипопигментация;
- периоральный дерматит;
- аллергический контактный дерматит;
- потница;
- гипертрихоз.

Менее чем в 1% случаев: образование папул, пустул.

Передозировка
Симптомы: системные побочные эффекты.
Лечение: прекратить применение или уменьшить частоту нанесений ЛС.

Регистрационные удостоверения:
П № 013256/01-2001 от 01.08.2001 (мазь)
П № 013256/02-2001 от 01.08.2001 (крем)
П № 013256/03-2001 от 01.08.2001 (лосьон)

Элоком С (Elocom S)
Шеринг Плау Корпорейшн (США)

Мометазон/салициловая кислота
(Mometasone/Salicylic acid)
Глюкокортикоиды, дерматотропные ЛС

Форма выпуска
Мазь, мометазона фуроата 0,1% и салициловой кислоты 5%

Механизм действия
Предположительно, происходит индуцирование выделения белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 (липокортинов). Мометазона фуроат активно ингибирует синтез цитокинов. Салициловая кислота растворяет межклеточное связующее вещество, что вызывает отшелушивание рогового слоя кожи.

Основные эффекты
- Противовоспалительный местный.
- Противозудный.
- Сосудосуживающий.
- Кератолитический.

Фармакокинетика
Системное поглощение после однократного местного нанесения мази на 12 ч — 1,5%. После нанесения мази 2 р/сут в течение 3 нед содержание салицилата в плазме ниже 5 мг/дл. Мометазона фуроат быстро **метаболизируется** с образованием разнообразных метаболитов. Основные метаболиты салициловой кислоты — гентизиновая кислота (C_{max} 0,00127 мг/дл через 24 ч) и салицилуровая кислота (C_{max} 0,0171 мг/дл через 3,3 ч). После однократного местного применения (12 ч) соответственно 0,36 и 1,11% радиоактивности в моче и кале после сбора в течение 5 дней, $T_{1/2}$ салициловой кислоты — 2,8 ч.

Показания
- Снятие воспалительных проявлений и гиперкератоза при хроническом обычном псориазе в умеренной и сильной формах, атопическом дерматите, себорейном дерматите.

Способ применения и дозы
Местно, тонкий слой мази наносят на пораженные участки кожи 2 р/сут (утром и вечером); **максимальная суточная доза** — 15 г.

Противопоказания
- Детский возраст (до 12 лет).
- Гиперчувствительность.
- Бактериальные инфекции кожи.
- Вирусные инфекции кожи (вирус простого герпеса, ветряной оспы, опоясывающего лишая).
- Грибковые инфекции кожи.
- Розовые угри.
- Периоральный дерматит.
- Поствакцинальные реакции.
- Туберкулез.
- Сифилис.

Предостережения, контроль терапии
- Применение при беременности возможно лишь в случае, если потенциальный положительный эффект для матери оправдывает возможный риск для плода.
- Необходимо принимать соответствующие меры предосторожности в случае применения

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 796

мази на большие участки кожи или предполагаемого длительного использования.
- Не использовать с окклюзионными повязками, включая подгузники и пластиковые трусы.
- Не использовать для нанесения на лицо или в области паха и подмышечных впадин.
- Не использовать в офтальмологии.
- При развитии сопутствующей кожной инфекции использовать противогрибковые или антибактериальные ЛС.

С осторожностью назначать:
- при кормлении грудью;
- при сахарном диабете;
- при поражении или воспалении периферических сосудов;
- при раздражении или инфекции кожи.

Побочные эффекты

Со стороны кожи и ее производных:
- слабое или умеренное жжение на месте нанесения мази;
- зуд;
- атрофия кожи или шелушение в слабой или умеренной формах;
- раздражение, мацерация, сухость кожи;
- фолликулит;
- угревидная сыпь;
- гипопигментация;
- периоральный дерматит;
- аллергический контактный дерматит;
- появление атрофических полос кожи;
- потница;
- гипертрихоз.

Другие эффекты:
- вторичные инфекции.

Передозировка

Симптомы: подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; токсичность, вызванная салициловой кислотой.

Лечение: прекратить применение мази или уменьшить частоту нанесений; дополнительное введение жидкости, при необходимости — бикарбонат натрия и соли калия п/о или в/в.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Глюкокортикоиды и сульфат аммония	Изменение содержания салициловой кислоты в плазме
Толбутамид, метотрексат, гепарин, пиразинамид, ЛС, способствующие выведению мочевой кислоты, непрямые антикоагулянты типа кумарина	Изменение эффекта данных ЛС

Регистрационное удостоверение:
№ 015104/01-2003 от 30.06.2003

Эпиген интим (Epigen intim)

Cheminova Internacional S.A. (Испания)

Глицирризиновая кислота (Glycyrrizinic acid)
Противовирусные иммуностимулирующие ЛС

Форма выпуска

Спрей для наружного и местного применения 0,1% (балллоны пластиковые с распылителем 60 мл в комплекте с насадкой-распылителем для интравагинального введения)

Основные эффекты

- Противовирусный.
- Противозудный.
- Иммуностимулирующий.
- Противовоспалительный.

Фармакокинетика

При наружном и местном применении **накапливается** в очагах поражения. Системная **абсорбция** происходит крайне медленно.

Показания

- Герпесвирусная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса I и II типов.
- Опоясывающий лишай, вызываемый вирусом *Varicella Zoster* (в составе комбинированной терапии).
- Папилломавирусная инфекция.
- Неспецифические кольпит и вагиноз.
- Профилактика распространенных вирусных инфекций, передаваемых половым путем.

Способ применения и дозы

Местно. При наружном применении наносить на всю пораженную поверхность; при вагинальном использовать специальную насадку (3—4 нажатия клапана); мужчинам, помимо наружного нанесения, препарат впрыскивается в наружное отверстие мочеиспускательного канала (1—2 нажатия клапана).

При герпесвирусной инфекции: 6 р/сут в течение 5 дней (при упорном течении — до полного исчезновения симптомов заболевания). **При генитальном герпесе**: 6 р/сут в течение 5 дней (при лечении тяжелых форм и часто рецидивирующей форме, помимо обработки наружных половых органов, применять вагинально 2—3 р/сут в течение 6—10 дней). **С целью профилактики рецидивов**: наружно и интравагинально с 18—20-го дня менструального цикла 2 р/сут (утром и вечером).

При опоясывающем лишае: 6 р/сут до полного исчезновения симптомов.

При папилломавирусной инфекции при локализации папиллом на и вокруг половых органов и в перианальной области: 6 р/сут в течение

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 797

5—7 дней; **при локализации во влагалище**: интравагинально 3 р/сут в течение 5 дней; повторный курс после физической или химической деструкции оставшихся остроконечных и папиллярных образований.

При неспецифическом кольпите и вагинозе, для нормализации микрофлоры влагалища: вагинально 3—4 р/сут в течение 7—10 дней, при необходимости курс повторить через 10 дней.

В качестве профилактики распространенных вирусных инфекций, передаваемых половым путем, препарат рекомендуется применять до и после полового акта.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Применение во время беременности и кормления грудью возможно лишь в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Побочные эффекты

- Аллергические реакции (местные, иногда в виде контактного дерматита).

Регистрационное удостоверение:
П № 011741/02 от 03.08.2004

Эриус (Aerius)

Шеринг Плау Корпорейшн (США)

Дезлоратадин (Desloratadine)
Антигистаминные ЛС II поколения

Форма выпуска

Табл., п.о., 5 мг дезлоратадина, по 7 или 10 табл. в упаковке
Сироп, содержащий 0,5 мг дезлоратадина в 1 мл, по 60 или 120 мл сиропа в стеклянном фл. с мерной ложкой

Механизм действия и основные эффекты

Эриус (дезлоратадин) — неседативный длительно действующий антигистаминный препарат, обладающий селективным антагонистическим действием на периферические H_1-гистаминовые рецепторы.

Дезлоратадин является первичным активным метаболитом лоратадина.

После приема внутрь Эриус селективно блокирует периферические H_1-гистаминовые рецепторы и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Многочисленные исследования *in vitro* (главным образом на клетках человека) и *in vivo* показали, что помимо антигистаминной активности Эриус оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие. В этих исследованиях установлено, что Эриус подавляет каскад различных реакций, которые лежат в основе развития аллергического воспаления, включая следующие:

- выделение провоспалительных цитокинов, включая IL-4, IL-6, IL-8, IL-13;
- выделение провоспалительных хемокинов, таких, как RANTES;
- продукция супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами;
- адгезия и хемотаксис эозинофилов;
- экспрессия молекул адгезии, таких, как P-селектин;
- IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D2 и лейкотриена C4;
- острый аллергический бронхоспазм (в исследованиях на животных).

При клинических испытаниях ежедневное применение Эриуса в дозе до 20 мг в течение 14 дней не сопровождалось статистически или клинически значимыми изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. В клинико-фармакологическом исследовании применение Эриуса по 45 мг/сут (в 9 раз выше терапевтической дозы) в течение 10 дней не вызывало удлинения интервала QTc.

При изучении взаимодействия с кетоконазолом и эритромицином клинически значимых изменений концентрации Эриуса в плазме не выявлено.

В клинико-фармакологических исследованиях Эриус не усиливал такие эффекты алкоголя, как нарушение психомоторной функции и сонливость. Результаты психомоторных тестов существенно не отличались у пациентов, получавших Эриус и плацебо по отдельности или в сочетании с алкоголем.

Фармакокинетика

Дезлоратадин начинает определяться в плазме в течение 30 мин после приема. Максимальная **концентрация** дезлоратадина в плазме достигается в период от 2 до 6 ч (в среднем через 3 ч) после однократного приема препарата в дозе 5 или 7,5 мг.

Дезлоратадин экстенсивно **метаболизируется** в организме; лишь небольшая часть принятой внутрь дозы выводится с мочой (< 2%) и калом (< 7%). Основной путь метаболизма дезлоратадина — гидроксилирование с образованием 3-OH-дезлоратадина, соединенного с глюкуронидом. В виде глюкуронидного соединения препарат затем выводится из организма. Период полувыведения составляет в среднем 27 ч.

Прием пищи или алкоголя практически не изменяет фармакологические свойства препарата. Эриус обладает противоаллергическим действием, которое начинает развиваться в течение первых 30 мин после приема препарата внутрь и сохраняется в течение 24 ч.

_.qxd 04.02.05 16:37 Page 798

Показания
- Эриус применяют для быстрого купирования симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита, таких, как чихание, выделения из носа, зуд и заложенность носа, зуд и покраснение глаз, слезотечение, зуд неба.
- Эриус применяют также при хронической идиопатической крапивнице для уменьшения и устранения зуда и сыпи.

Способ применения и дозы
Детям в возрасте от 2 до 5 лет назначают по 1,25 мг дезлоратадина (2,5 мл сиропа) 1 р/сут.

Детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 2,5 мг дезлоратадина (5 мл сиропа) 1 р/сут.

Взрослым и детям 12 лет и старше — по 5 мг 1 р/сут (1 табл. или 10 мл сиропа). Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая. Препарат желательно принимать регулярно в одно и то же время суток, вне зависимости от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата или к лоратадину.
- Период беременности и кормления грудью.

Предостережения, контроль терапии
- Эффективность и безопасность применения Эриуса у детей до 2 лет не установлена.
- В рекомендованной дозе Эриус не влияет на способность к вождению транспортных средств или управлению механизмами.

Побочные эффекты
- В клинических исследованиях характер и частота нежелательных эффектов при применении Эриуса были в целом сопоставимы с таковыми при применении плацебо.
- В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях Эриус не вызывал клинически значимых нежелательных реакций, в т.ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличения частоты сонливости не отмечено. Головная боль наблюдалась у 2% больных, получавших Эриус. Сухость во рту и утомление встречались редко ($> 1/1000$ — $\leq 1/100$).

Влияние на психомоторную функцию: какого-либо воздействия Эриуса на способность управления автомобилем или сложными техническими устройствами не отмечено.

Взаимодействие
Взаимодействия с другими ЛС не выявлено. Прием пищи не оказывает влияния на действие препарата. Эриус не усиливает действие алкоголя на ЦНС.

Регистрационные удостоверения:
П № 014704/02 от 07.09.2004 (табл.)
П № 014704/01-2003 от 17.03.2003 (сироп)

1.qxd 08.02.05 18:07 Page 799

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. **Детские дозы ЛС**

Приложение 2. **Применение ЛС при беременности**

Приложение 3. **Применение ЛС при кормлении грудью**

Приложение 4. **Применение ЛС при нарушении функции почек**

Приложение 5. **Применение ЛС при нарушени функции печени**

Приложение 6. **Применение ЛС у пациентов пожилого возраста**

Приложение 7. **Взаимодействие ЛС и пищи**

1.qxd 08.02.05 18:07 Page 800

Приложение 1. Детские дозы ЛС

ЛС	Дозы для детей
Азатиоприн	Противопоказан в детском возрасте
Азитромицин	Внутрь: при массе тела ребенка более 10 кг (старше 12 мес) — в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня — по 5 мг/кг в один прием. При трехдневном курсе — разовая доза — 10 мг/кг, курсовая доза — 30 мг/кг
Акривастин	Противопоказан детям до 12 лет. Внутрь: 8 мг 3 р/сут детям старше 12 лет
Алклометазон	Противопоказан детям до 1 года. Не применять длительно на больших участках кожи
Аморолфин	Противопоказан новорожденным и в раннем детском возрасте
Ампициллин	Внутрь: 30—50 мг/кг/сут в 4 приема в возрасте от 1 мес до 12 лет. Внутрь: 50—100 мг/кг/сут в 4 введения в возрасте от 1 мес до 12 лет
Ацитретин	Внутрь: 500 мкг/кг/сут (не более 35 мг/сут)
Бензатина бензилпенициллин	Внутрь: 50 000 ЕД/кг/сут в 1—2 введения в возрасте от 1 мес до 12 лет
Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина	Внутрь: 1,5 млн ЕД однократно
Бензатина бензилпенициллин/ бензилпенициллин прокаина/ бензилпенициллин	Внутрь: 1,2 млн ЕД однократно
Бензилбензоат	Наружно: 10% препарат — детям до 5 лет. Курс — 4 сут. Детям до 3 лет обрабатывают весь кожный покров. Маленьким детям после обработки надевают распашонку с зашитыми рукавами
Бензилпенициллин	Внутрь: 50—150 000 ЕД/кг/сут в 4 введения в возрасте от 1 мес до 12 лет
Бензилпенициллин прокаина	Внутрь: 50—100 000 ЕД/кг/сут в 1—2 введения в возрасте от 1 мес до 12 лет
Бензоила пероксид	Противопоказан детям до 12 лет
Бетаметазон	Противопоказан детям до 1 года (в случае сыпи на фоне опрелости)
Бетаметазона динатрия фосфат/ бетаметазона дипропионат	Внутрь: детям — 0,0625—0,2 мг/кг/сут. Подросткам — 0,25—8,0 мг/сут в 1—3 приема
Бифоназол	Противопоказан детям грудного возраста
Борная кислота	Противопоказана в детском возрасте
Винбластин	Внутрь: детям 75—200 мкг/кг 1 р/нед
Винкристин	Внутрь: детям 1,5 мг/м^2 1 р/нед
Гентамицин	Внутрь: 2—5 мг/кг/сут (в 2—3 введения) для новорожденных и детей старше 1 мес. Максимальная суточная доза 5 мг/кг. Детям младшего возраста назначают только по жизненным показаниям
Гидроксихлорохин	Внутрь: 6,5 мг/кг. Длительная терапия противопоказана
Гризеофульвин	Внутрь: детям — 21—22 мг/кг/сут

1.qxd 08.02.05 18:07 Page 801

ЛС	**Дозы для детей**
Дексаметазон	Внутрь: детям — 0,25—25 мг/сут в 3—4 приема
Джозамицин	Внутрь: 30—50 мг/кг/сут в 3 приема
Диклофенак	Противопоказан детям до 6 лет. Внутрь: детям старше 6 лет — до 2 мг/кг/сут
Доксициклин	Противопоказан детям до 9 лет. Внутрь: детям старше 9 лет — 5 мг/кг/сут (не более 200 мг/сут) в 1—2 приема. Внутрь: детям старше 9 лет — 5 мг/кг/сут (1-е сут), далее по 2,5 мг/кг/сут в 2 приема
Ибупрофен	С осторожностью назначают детям до 12 лет. Внутрь: детям старше 12 лет — 20—40 мг/кг/сут в 3—4 приема
Изопимпинеллин/бергаптен/ ксантотоксин	Противопоказан детям до 12 лет
Индометацин	Противопоказан детям до 14 лет
Интерферон альфа-2а	Противопоказан детям
Интерферон гамма	Противопоказан детям до 6 мес. Внутрь: детям с площадью поверхности тела менее 0,5 м^2 — 1,5 мкг/кг 3 р/нед, детям с площадью поверхности тела более 0,5 м^2 — 50 мкг/м^2 3 р/ нед
Йод	Наружно: ватным тампоном, смоченным препаратом. Внутрь: противопоказан для приема детям до 5 лет. После 5 лет — по 3—5 капель раствора (50 мг/мл) 2—3 р/сут
Кальципотриол	Применяют с осторожностью
Кальция глюконат	Внутрь: до 1 года — 0,5 г 2—3 р/день, 2—4 года — 1 г 2—3 р/день, 5—6 лет — 1—1,5 г 2—3 р/день, 7—9 лет — 1—2 г 2—3 р/день, 10—14 лет — 2—3 г 2—3 р/день
Кальция пантотенат	Внутрь: 0,2—0,6 г/сут
Кальция хлорид	Внутрь: 5—10 мл 5—10% раствора
Кетоконазол	Внутрь: детям с массой тела более 30 кг — 200—400 мг/сут; детям с массой тела 15—30 кг — 100 мг/сут
Кетопрофен	Противопоказан детям
Клемастин	Противопоказан в форме сиропа детям до 1 года. Противопоказан в форме таблеток детям до 6 лет. Внутрь: детям 6—12 лет — 0,5—1 мг 2 р/сут. Детям старше 12 лет назначают внутрь по 1 мг 2 р/сут. Внутрь: 25 мкг/кг/сут (кратность введения 2 р/сут)
Клиндамицин	Ограничен к применению в возрасте до 1 мес. Детям старше 1 мес: внутрь: 10—25 мг/кг/сут в 3—4 приема; внутрь: 20—40 мг/кг/сут (до 3,0 г) в 3—4 введения
Клобетазол	Противопоказан детям до 1 года
Линкомицин	Противопоказан в возрасте до 1 мес. Детям в возрасте старше 1 мес: внутрь: 30—60 мг/кг/сут в 3—4 приема; внутрь: 10—20 мг/кг/сут в 2 введения
Лоратадин	Противопоказан детям до 2 лет. Внутрь: детям 2—12 лет — 5 мг 1 р/сут. Детям от 12 лет (при массе более 30 кг) — 10 мг 1 р/сут
Магния сульфат	Внутрь: дозируется из расчета 1 г — на 1 год жизни

1.qxd 08.02.05 18:07 Page 802

ЛС	Дозы для детей
Мазипредон	Противопоказан новорожденным
Мебгидролин	Внутрь: детям до 2 лет — 50—100 мг/сут, детям 2—5 лет — 50—150 мг/сут, детям 5—10 лет — 100—200 мг/сут, детям старше 10 лет — 50—200 мг 1—2 р/сут
Медазепам	Внутрь: детям — 2 мг/кг/сут
Мелоксикам	Противопоказан детям до 15 лет
Меркаптопурин	Внутрь: 2,5 мг/кг/сут в 1 или несколько приемов
Метилпреднизолон	Противопоказан недоношенным детям. Внутрь: детям — 0,14—1,67 мг/кг/сут в 3 приема
Метилпреднизолона ацепонат	Курс для детей — не более 4 нед
Метоксален	Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 12 лет
Метотрексат	Максимальная суточная доза — 20 мг/м^2. Курс — 2 нед
Метронидазол	Внутрь: 22,5 мг/кг/сут в 3 приема. Внутрь: 22,5 мг/кг/сут в 3 введения
Миконазол	Противопоказан детям до 12 лет
Миноксидил	Противопоказан детям до 12 лет
Мометазон	Противопоказан детям до 12 лет
Напроксен	Противопоказан детям до 1 года. С особой осторожностью назначают детям до 16 лет. Внутрь: детям 1—5 лет 2,5—5 мг/кг/сут в 1—3 приема, детям старше 5 лет — 10 мг/кг/сут в 2 приема
Натамицин/неомицин/ гидрокортизон	Применяют с возраста 1 год
Нафтифин	Противопоказан детям
Никотиновая кислота	Внутрь: 0,005—0,05 г 2—3 р/сут
Нимесулид	Ограничивается для применения детьми в возрасте до 12 лет
Нифедипин	Противопоказан детям
Оксациллин	Внутрь: 40—60 мг/кг/сут в 3—4 приема (не более 1,5 г/сут) в возрасте от 1 мес до 12 лет. Внутрь: 200—300 мг/кг/сут в 4—6 введений в возрасте от 1 мес до 12 лет
Офлоксацин	Противопоказан в детском и юношеском возрасте до 18 лет
Пеницилламин	Внутрь: 50—750 мг/сут
Перметрин	Наружно: 5% препарат противопоказан детям до 2 мес и 1% препарат — детям до 2 лет
Пироксикам	Противопоказан детям до 14 лет
Повидон	Внутрь: 5—10 мл/кг. Максимальная разовая доза для детей: 70 мл — новорожденные, 100 мл — дети 2—5 лет, 150 мл — дети 6—8 лет, 200 мл — дети 11—15 лет
Подофиллотоксин	Противопоказан в детском возрасте
Преднизолон	Внутрь: 1 мг/кг/сут — детям до 4 лет, 20 мг/сут — детям 5—6 лет, 25—30 мг/сут — детям 7—9 лет, 25—40 мг/сут — детям 10—14 лет

1.qxd 08.02.05 18:07 Page 803

ЛС	**Дозы для детей**
Прометазин	Противопоказан детям до 2 лет. Внутрь: детям 2—6 лет — 12,5 мг 3—4 р/сут, детям 6—14 лет — 25 мг 3—4 р/сут
Проспидия хлорид	Внутрь: 3 мг/кг 1 р/сут 5 р /нед. Курсовая доза — 1—3 г
Ретинол	Внутрь: 1000—20 000 МЕ/сут
Ретинол/витамин Е	Противопоказан детям до 14 лет
Рибофлавин	Внутрь: 2—5 мг 1—3 р/сут
Салициловая кислота	Противопоказана в детском возрасте
Соляная кислота	Внутрь: кислоту хлористоводородную разведенную (8,2—8,4%) назначают в $^1/_4$—$^1/_2$ стакана воды по 1 капле — детям до 1 года, 2—5 капель — детям 2—5 лет, 5—10 капель — детям 6—12 лет (2—4 р/день)
Спиронолактон	Внутрь: 1—3,3 мг/кг/сут в 1—4 приема (через 5 дней дозу корректируют)
Сульфасалазин	Противопоказан детям до 5 лет. Внутрь: детям 5—7 лет — 250—500 мг 3—6 р/сут, детям старше 7 лет — 500 мг 3—6 р/сут
Тербинафин	Противопоказан детям до 2 лет
Терфенадин	Противопоказан детям до 3 лет (суспензия), до 6 лет (таблетки). Внутрь: детям 3—5 лет — 15 мг 2 р/сут, детям 6—12 лет — 30 мг 2 р/сут, детям старше 12 лет — 120 мг/сут в 1—2 приема. Суточная доза для детей — 2 мг/кг
Тетрациклин	Противопоказан детям до 8 лет. Внутрь: детям старше 8 лет — 25—50 мг/кг/сут (не более 3 г/сут) в 4 приема
Триамцинолон	Противопоказан детям до 6 лет. Внутрь: 0,117—1,7 мг/кг в 1—2 приема в сутки детям 6—12 лет, 4—12 мг/сут в 1—2 приема детям старше 12 лет
Триметоприм/сульфаметоксазол	Противопоказан детям до 2 мес для перорального применения, детям до 6 лет — для внутреннего применения. Внутрь: 120 мг 2 р/сут — детям 2—6 мес, 240 мг 2 р/сут — детям 6 мес — 5 лет, 480 мг 2 р/сут — детям 6 —12 лет, 960 мг 2 р/сут — детям старше 12 лет
Триоксисален	Противопоказан детям до 12 лет. Внутрь: детям старше 12 лет 20—40 мг 2—3 р/нед
Фексофенадин	Противопоказан детям до 12 лет
Флуконазол	Внутрь: 3—12 мг/кг/сут
Флуметазон/салициловая кислота	Применение у детей с осторожностью и на малые поверхности
Флуоцинолона ацетонид	Противопоказан детям до 2 лет
Фузидовая кислота	Внутрь: 50 мг/кг/сут в 3 приема детям до 1 года, 750 мг/сут в 3 приема детям 1—5 лет, 1500 мг/сут в 3 приема детям 6—12 лет
Фузидовая кислота/бетаметазон	Противопоказан детям (только по жизненным показаниям)

1.qxd 08.02.05 18:07 Page 804

ЛС	Дозы для детей
Фузидовая кислота/гидрокортизон	Противопоказано длительное применение
Хифенадин	Внутрь: детям до 3 лет — 0,005 г 2—3 р/сут, детям 3—7 лет — 0,01 г 2 р/сут, детям 7—12 лет — 0,01—0,015 г 2—3 р/сут, детям старше 12 лет — 0,025 г 2—3 р/сут
Хлоропирамин	Грудным детям до 1 мес — противопоказан. Внутрь: 6,25 мг 2—3 р/сут —детям 1—12 мес, 8,33 мг 2—3 р/сут — детям 1—6 лет, 12,5 мг 2—3 р/сут — детям 7—14 лет
Хлорохин	Внутрь: детям до 1 года — 50 мг в 1-й день, 25 мг — во 2-й и 3-й дни, детям 1—6 лет — 125 мг в 1-й день, 50 мг — во 2-й и 3-й дни, детям 6—10 лет — 250 мг в 1-й день, 125 мг — во 2-й и 3-й дни, детям 10—15 лет — 500 мг в 1-й день, 250 мг — во 2-й и 3-й дни
Цетиризин	Противопоказан детям до 2 лет, детям до 6 лет с нарушениями функции почек или печени. Внутрь: 2,5 мг 1 р/сут детям 2—6 лет, 10 мг в 1—2 приема детям старше 6 лет
Цефазолин	Внутрь: 50—100 мг/кг/сут в 2—3 введения
Цефотаксим	Противопоказан детям до 2,5 лет. Внутрь: 50—100 мг/кг/сут в 2—3 введения
Цефтриаксон	Внутрь: 20—75 мг/кг/сут в 1—2 введения
Цефуроксим	Внутрь: 50—100 мг/кг/сут в 3—4 введения
Циклопирокс	Противопоказан детям до 10 лет
Циклофосфамид	2,5—3 мг/кг/сут
Ципрогептадин	Противопоказан детям грудного возраста до 6 мес. Внутрь: 0,4 мг/кг/сут детям 6 мес — 2 года (с особой осторожностью: курс 3—4 нед), 6 мг/сут — детям 2—6 лет, 12 мг/сут — детям 6—14 лет
Ципрофлоксацин	Противопоказан в детском и подростковом возрасте
Эбастин	Противопоказан детям до 12 лет
Эритромицин	Внутрь: возраст 1—3 года — 400 мг/сут, 3—6 лет — 500—750 мг/сут, 6—8 лет — 750 мг/сут, 8—12 лет — 1 г/сут в 4 приема. Внутрь: 15—20 мг/кг/сут постоянно или прерывисто

2.qxd 08.02.05 18:17 Page 805

Приложение 2. Применение ЛС при беременности

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод**	**Применение при беременности**
Азатиоприн	Проникает через плаценту	Противопоказано
Азелаиновая кислота		Возможно (с осторожностью)
Азитромицин	Проникает через плаценту	Возможно (при крайней необходимости)
Акривастин		Противопоказано
Алклометазон		Возможно (с осторожностью, непродолжительно и на малые поверхности)
Аморолфин		Противопоказано
Ауротиопрол		Противопоказано
Ацитретин	Проникает через плаценту	Противопоказано
Бензатина бензилпенициллин	Проникает через плаценту. Может влиять на течение родов	Возможно (с осторожностью)
Бензилбензоат		Противопоказано
Бензоила пероксид		Противопоказано (возможно при крайней необходимости)
Бетаметазон	Проникает через плаценту. Влияет на течение родов. При длительном применении или нанесении на большие площади возможны системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов	Возможно
Борная кислота		Противопоказано
Бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин		Противопоказано
Винбластин		Возможно (по жизненным показаниям)
Винкристин		Противопоказано
Витамин Е	Проникает через плаценту. Накапливается в тканях плода в 4—5 раз больше, чем в тканях матери	Возможно
Гентамицин	Оказывает эмбриотоксическое действие	Противопоказано (возможно только по жизненным показаниям)
Гентамицин/бетаметазон		Возможно (с осторожностью)
Гидрокортизона 17-бутират	Проникает через плаценту. Влияет на новорожденного при нанесении на большие поверхности	Возможно (с осторожностью)
Гидроксихлорохин	Проникает через плаценту. Влияет на плод	Противопоказано (в III триместре)
Гризеофульвин	Проникает через плаценту. Обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием	Противопоказано

2.qxd 08.02.05 18:17 Page 806

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод	Применение при беременности
Дексаметазон	Проникает через плаценту. Существует опасность отрицательного влияния на плод	Возможно (с осторожностью, особенно в I триместре)
Депротеинизированный диализат из крови молочных телят		Возможно
Джозамицин	Вероятность оказания эмбриотоксического действия	
Диклофенак	Проникает через плаценту. Влияет на течение родов и на новорожденного	Возможно (с осторожностью в I и II триместрах). Противопоказано в III триместре
Диметилсульфоксид		Противопоказано
Дитранол		Возможно (не рекомендуется наносить на большие поверхности и применять длительно)
Дифлукортолона валерат/изоконазола нитрат		Противопоказано в I триместре. Возможно (с осторожностью в I и III триместрах)
Доксициклин		Противопоказано во II и III триместрах
Доксорубицин		Противопоказано
Ибупрофен	Ингибирует роды и пролонгирует беременность	Противопоказано в III триместре
Изопимпинеллин/ бергаптен/ксантотоксин		Противопоказано
Изотретиноин	Оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие	Противопоказано
Индометацин	Проникает через плаценту. Влияет на течение родов и на новорожденного. Может оказывать тератогенное действие	Противопоказано
Интерферон альфа-2а		Противопоказано
Интерферон гамма		Противопоказано
Итраконазол		Возможно (с особой осторожностью)
Йод		Противопоказано (прием внутрь)
Кальципотриол		Противопоказано (не рекомендуется)
Кетоконазол		Противопоказано
Кетопрофен	Оказывает действие на плод. Влияет на течение родов	Противопоказано в I и III триместрах беременности. С особой осторожностью — во II триместре
Клемастин		Противопоказано
Клиндамицин	Проникает через плаценту	Противопоказано
Клобетазол		Противопоказано
Клотримазол	Оказывает эмбриотоксическое действие при интравагинальном применении	Противопоказано в I триместре

2.qxd 08.02.05 18:17 Page 807

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод**	**Применение при беременности**
Ксантинола никотинат		Возможно (с осторожностью, особенно в I триместре)
Линкомицин	Проникает через плаценту	Противопоказано
Лоратадин		Возможно (по жизненным показаниям)
Магния сульфат	Быстро проникает через плаценту. Длительное использование может привести к появлению неонатальных неврологических расстройств и развитию гипокальциемии	Противопоказано
Мазипредон		Противопоказано (при системном применении)
Мебгидролин		Возможно (с осторожностью)
Медазепам		Противопоказано в I триместре
Мелоксикам	Проникает через плаценту. Может влиять на эмбрион (нарушение строения скелета)	Противопоказано
Меркаптопурин		Противопоказано
Метилпреднизолон	Проникает через плаценту. Может влиять на эмбрион	Противопоказано
Метилпреднизолона ацепонат		Возможно (с осторожностью)
Метоксален		Противопоказано
Метотрексат		Противопоказано
Метронидазол	Проникает через плаценту	Противопоказано в I триместре. Возможно применение во II и III триместрах по жизненным показаниям
Миконазол	При местном и интравагинальном применении не приводит к развитию аномалий. Системное введение может сопровождаться появлением аномального развития эмбриона	Возможно местное интравагинальное (в I триместре) применение (с осторожностью). Прием внутрь возможен с крайней осторожностью. Противопоказано применение во II и III триместрах
Миноксидил		Противопоказано
Мометазон		Противопоказано
Мупироцин		Противопоказано
Напроксен		Возможно (с осторожностью, особенно в I и III триместрах)
Натамицин/неомицин/ гидрокортизон		Противопоказано наносить на обширные поверхности
Натрия хлорид		Возможно
Нафтифин		Противопоказано
Неомицин	Проникает через плаценту	Противопоказано (возможно только по жизненным показаниям)
Никотиновая кислота	Проникает через плаценту	Возможно

2.qxd 08.02.05 18:17 Page 808

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод	Применение при беременности
Нимесулид		Противопоказано
Нитрофурал		Возможно
Нифедипин		Противопоказано
Оксациллин	Проникает через плаценту	
Оксиконазол		Противопоказано
Окситетрациклин/ гидрокортизон		Противопоказано (при интенсивном применении)
Пентоксифиллин		Противопоказано
Пироксикам		Противопоказано
Подофиллотоксин		Противопоказано
Празозин		Противопоказано
Преднизолон		Противопоказано
Прометазин	Проникает через плаценту. Оказывает влияние на плод и течение родов	Противопоказано
Проспидия хлорид		Противопоказано
Ретинол	Проникает через плаценту	Противопоказано (в I триместре)
Ретинол/витамин Е		Возможно (с осторожностью)
Рибофлавин	Проникает через плаценту	Возможно
Спиронолактон	Проникает через плаценту	Противопоказано в I триместре
Сульфасалазин		Противопоказано (возможно только по жизненным показаниям в минимально эффективной дозировке)
Тербинафин		Противопоказано
Терфенадин		Возможно (с осторожностью)
Тетрациклин	Проникает через плаценту. Оказывает эмбриотоксическое действие	Противопоказано
Тирозин-аланин-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат		Противопоказано
Триамцинолон		Противопоказано
Триметоприм/ сульфаметоксазол		Противопоказано
Фексофенадин		Возможно (с осторожностью)
Флуконазол		Противопоказано
Флуметазон/ салициловая кислота		Возможно (с осторожностью)
Флуоцинолона ацетонид		Противопоказано
Фторурацил		Противопоказано
Фузидовая кислота	Проникает через плаценту. Возможно развитие билирубиновой энцефалопатии	Возможно (в случае крайней необходимости)
Фузидовая кислота/ бетаметазон		Противопоказано длительное применение на обширных поверхностях

2.qxd 08.02.05 18:17 Page 809

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод**	**Применение при беременности**
Хифенадин		Возможно в I триместре по жизненным показаниям
Хлоропирамин		Противопоказано
Хлорохин	Проникает через плаценту. Оказывает эмбриотоксическое действие	Противопоказано
Цетиризин		Противопоказано
Цефазолин	Проникает через плаценту	Противопоказано
Циклопирокс		Противопоказано
Циклоспорин		Противопоказано (возможно только по жизненным показаниям)
Циклофосфамид		Противопоказано
Ципрогептадин		Противопоказано
Ципротерон		Противопоказано
Ципрофлоксацин	Оказывает влияние на плод. Риск поражения соединительной ткани у плода	Противопоказано
Эбастин		Противопоказано
Эконазол		Противопоказано
Эритромицин	Проникает через плаценту. Оказывает эмбриотоксическое действие	
Эссенциальные фосфолипиды		Возможно

3.qxd 08.02.05 18:18 Page 810

Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Азатиоприн	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Азелаиновая кислота		Возможно (с осторожностью)
Азитромицин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Акривастин		Противопоказано
Алклометазон		Возможно (с осторожностью, не наносить на молочную железу)
Аморолфин		Противопоказано
Ацитретин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Бензатина бензилпенициллин	Проникает в материнское молоко	Возможно (с осторожностью)
Бензилбензоат		Противопоказано
Бензилпенициллин	Проникает в материнское молоко. Вызывает нежелательные эффекты у грудного ребенка	
Бензоила пероксид		Противопоказано
Бетаметазон	При длительном применении или нанесении на большие площади возможны системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов	Противопоказано при высоких дозах препарата
Борная кислота		Противопоказано (обработка молочных желез перед кормлением)
Бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин		Противопоказано
Винкристин		Противопоказано
Витамин Е	Проникает в материнское молоко	Возможно
Гентамицин	Может вызывать нежелательные эффекты у грудного ребенка	Возможно (с осторожностью)
Гентамицин/бетаметазон		Возможно (с осторожностью)
Гидрокортизона 17-бутират		Возможно (с осторожностью)
Гидроксихлорохин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Гризеофульвин		Противопоказано
Дексаметазон		Противопоказано
Депротеинизированный диализат из крови молочных телят		Возможно
Диклофенак	Проникает в материнское молоко. Вызывает нежелательные эффекты у грудного ребенка (возможно	Возможно (с осторожностью)

3.qxd 08.02.05 18:18 Page 811

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка**	**Применение при кормлении грудью**
	снижение скорости психических и двигательных реакций)	
Диметилсульфоксид		Противопоказано
Ибупрофен	Проникает в материнское молоко. в незначительном количестве	Возможно
Изотретиноин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Индометацин	Проникает в материнское молоко в незначительном количестве	Возможно (с осторожностью)
Интерферон альфа-2а		Противопоказано
Итраконазол		Противопоказано
Карболовая кислота/ борная кислота/резорцин		Противопоказано
Кетоконазол		Противопоказано
Кетопрофен	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Клемастин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Клиндамицин	Проникает в материнское молоко. Вызывает нежелательные эффекты у грудного ребенка (может вызывать изменение кишечной микрофлоры, содержащийся в составе препарата бензиловый спирт может вызвать у недоношенных детей синдром удушья)	Противопоказано
Клобетазол		Противопоказано
Клотримазол		Возможно
Линкомицин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Лоратадин	Проникает в материнское молоко. Может вызвать нежелательные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Магния сульфат		Возможно
Мазипредон		Противопоказано (при системном применении)
Мебгидролин		Возможно (с осторожностью)
Медазепам		Противопоказано
Мелоксикам	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Меркаптопурин		Противопоказано
Метилпреднизолон	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Метилпреднизолона ацепонат		Возможно (с осторожностью)
Метоксален		Противопоказано
Метотрексат	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Метронидазол	Проникает в материнское молоко. Может вызвать нежелательные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано. Грудное вскармливание можно возобновлять через 1—2 сут после окончания лечения
Миконазол		Возможно (с осторожностью)
Миноксидил		Противопоказано
Мометазон		Противопоказано

3.qxd 08.02.05 18:18 Page 812

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Мупироцин		Противопоказано
Напроксен		Возможно (с осторожностью)
Натрия хлорид		Возможно
Нафтифин		Противопоказано
Неомицин	Проникает в материнское молоко	
Никотиновая кислота	Проникает в материнское молоко	Возможно
Нимесулид		Противопоказано
Нитрофурал		Возможно
Нифедипин		Противопоказано
Оксиконазол		Противопоказано
Пентоксифиллин		Противопоказано
Пиритион цинк		
Пироксикам	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Подофиллотоксин		Противопоказано
Празозин		Противопоказано
Преднизолон	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Прометазин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Проспидия хлорид		Противопоказано
Ретинол		Возможно
Рибофлавин	Проникает в материнское молоко	Возможно
Спиронолактон	Метаболит препарата — канренон проникает в материнское молоко	Противопоказано
Сульфасалазин		Противопоказано
Тербинафин		Противопоказано
Терфенадин	Проникает в материнское молоко	Возможно (с осторожностью)
Тетрациклин	Проникает в материнское молоко. Вызывает нежелательные эффекты у грудного ребенка: возможно нарушение роста костной ткани, изменение кишечной микрофлоры, аллергизация	Противопоказано
Триамцинолон		Противопоказано
Триметоприм/ сульфаметоксазол		Противопоказано
Фексофенадин	Проникает в материнское молоко. Может оказывать влияние на ребенка	Противопоказано
Флуконазол		Противопоказано
Флуоцинолона ацетонид		Противопоказано
Фузидовая кислота	Проникает в материнское молоко	Возможно (в случае крайней необходимости)
Фузидовая кислота/ бетаметазон		Противопоказано при больших дозах или нанесении на молочные железы
Фузидовая кислота/ гидрокортизон		Возможно (запрещено наносить на молочные железы)

3.qxd 08.02.05 18:18 Page 813

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка**	**Применение при кормлении грудью**
Хифенадин		Противопоказано
Хлоропирамин		Противопоказано
Хлорохин	Проникает в материнское молоко в низких концентрациях	Возможно
Цетиризин		Противопоказано
Цефазолин	Проникает в материнское молоко	Противопоказано
Циклопирокс		Противопоказано
Циклоспорин		Противопоказано
Циклофосфамид		Противопоказано
Ципрогептадин		Противопоказано
Ципротерон		Противопоказано
Ципрофлоксацин		Противопоказано
Эбастин		Противопоказано
Эконазол		Противопоказано
Эритромицин		Возможно (с осторожностью)
Эссенциальные фосфолипиды		Возможно

4.qxd 08.02.05 18:08 Page 814

Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования
1-ауротио-пропанол-2-сульфоновая кислота (натриевая и кальциевая соль)/ глюконат кальция	Противопоказан при заболеваниях почек
Азитромицин	Не влияет
Акривастин	Противопоказан при выраженной почечной недостаточности
Ацитретин	Противопоказан при выраженном нарушении функции почек
Бензатина бензилпенициллин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Бетаметазон	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Борная кислота	Противопоказана при нарушении функции почек
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Ограниченно применим при нарушении функции почек. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Винкристин	Повышается риск побочных эффектов
Гентамицин	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности
Гидроксихлорохин	Противопоказан при нарушении функции почек
Диклофенак	Повышается риск побочных эффектов. С особой осторожностью. Необходим контроль функции почек
Диметилсульфоксид	Противопоказан при почечной недостаточности
Доксициклин	Не влияет
Доксорубицин	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Ибупрофен	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Изопимпинеллин/бергаптен/ ксантотоксин	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Изотретиноин	Противопоказан при нарушении функции почек
Индометацин	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности
Интерферон альфа-2а	Противопоказан при выраженных нарушениях функции почек
Итраконазол	Необходимо контролировать концентрацию препарата в плазме и корректировать дозу
Йод	Противопоказан прием внутрь при заболеваниях почек
Кетоконазол	Повышается риск побочных эффектов. Необходим контроль функционального состояния почек
Кетопрофен	При снижении функции почек требуется снижение дозы. Необходим контроль функции почек
Клиндамицин	Не влияет

4.qxd 08.02.05 18:08 Page 815

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Влияние снижения функции почек на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования**
Линкомицин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Лоратадин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Магния сульфат	Противопоказан при нарушении функции почек
Мазипредон	Повышение риска побочных эффектов
Мебгидролин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Медазепам	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Мелоксикам	При снижении функции почек (уровень клиренса креатинина более 25 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Противопоказан при терминальной почечной недостаточности
Меркаптопурин	Противопоказан при нарушении функции почек
Метилпреднизолон	Повышается риск побочных эффектов. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Метронидазол	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Мупироцин	Применять с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности (влияние полиэтиленгликоля — компонента мази)
Напроксен	С осторожностью применять при почечной недостаточности. При длительном применении необходимо контролировать функцию почек. Повышается риск побочных эффектов. Противопоказан при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин
Нафталанская нефть	Повышается риск побочных эффектов. Противопоказана при почечной недостаточности
Неомицин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Нимесулид	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина. Противопоказано при выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
Нитрофурал	Противопоказан при нарушении функции почек
Пеницилламин	Противопоказан при нарушении функции почек
Пироксикам	Противопоказан при нарушении функции почек
Празозин	Увеличивается период полувыведения
Проспидия хлорид	Противопоказан при почечной недостаточности
Ретинол	С осторожностью при нефрите
Рибофлавин	Противопоказан при нефролитиазе
Спиронолактон	Противопоказан при почечной недостаточности
Сульфасалазин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин — не применяется
Тербинафин	Противопоказан при почечной недостаточности
Терфенадин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина

4.qxd 08.02.05 18:08 Page 816

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования
Тетрациклин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина. Противопоказан при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин
Триамцинолон	Противопоказан при нарушении функции почек
Триметоприм/сульфаметоксазол	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина. Замедлена элиминация. Длительное назначение требует контроля функции почек. При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин не применяется
Фексофенадин	Повышается концентрация препарата в крови и удлиняется период полувыведения. Требуется снижение дозы
Хифенадин	С осторожностью применять при нарушении функции почек
Хлорохин	Противопоказан при нарушении функции почек
Цетиризин	При нарушении функции почек требуется снижение дозы
Цефазолин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина
Цефтриаксон	Не влияет
Циклоспорин	Противопоказан при нарушении функции почек
Циклофосфамид	Не наблюдается усиление выраженности токсических эффектов. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек
Ципрофлоксацин	При нарушении функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от клиренса креатинина
Эбастин	При почечной недостаточности возрастает период полувыведения — до 23—27 ч
Эритромицин	Требуется снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина (при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин)
Этакридин	Противопоказан при заболевании почек (альбуминурия). Повышается риск побочных эффектов

5.qxd 08.02.05 18:08 Page 817

Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Влияние снижения функции печени на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования**
Азатиоприн	Противопоказан при нарушении функции печени
Азитромицин	Требуется снижение дозы
Алклометазон	Повышается риск побочных эффектов
Ацитретин	Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени. В остальных случаях возможно повышение риска побочных эффектов. При терапии необходимо контролировать функцию печени
Бензатина бензилпенициллин	Не влияет на дозировку
Бетаметазон	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Ограниченно применим при нарушении функции печени. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени
Винкристин	Требуется снижение дозы
Гентамицин	Не влияет на дозировку
Гидроксихлорохин	Противопоказан при нарушении функции печени
Диклофенак	Повышается риск побочных эффектов. Необходим контроль функции печени
Диметилсульфоксид	Противопоказан при печеночной недостаточности
Доксорубицин	Требуется снижение дозы. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени
Ибупрофен	Повышается риск побочных эффектов
Изопимпинеллин/бергаптен/ ксантотоксин	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени
Изотретиноин	Противопоказан при нарушении функции печени
Индометацин	Повышается риск побочных эффектов
Интерферон альфа-2а	Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени
Интерферон гамма	Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени
Итраконазол	Необходимо контролировать концентрацию в плазме и корректировать дозу
Кетоконазол	Повышается риск побочных эффектов. Необходим контроль функционального состояния печени
Кетопрофен	При снижении функции печени необходимо снижение дозы. Необходим контроль функции печени
Левофлоксацин	Повышается риск побочных эффектов
Линкомицин	Требуется снижение дозы
Лоратадин	Требуется снижение дозы
Мазипредон	Повышение риска побочных эффектов
Мебгидролин	Требуется снижение дозы
Медазепам	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени

5.qxd 08.02.05 18:08 Page 818

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования
Мелоксикам	При значительном и стойком повышении активности трансаминаз и других показателей функции печени препарат отменяют. При стабильном клиническом состоянии цирроза печени снижение дозы не требуется. Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности
Меркаптопурин	Противопоказан при нарушении функции печени
Метилпреднизолон	Повышается риск побочных эффектов. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени
Метоксален	С осторожностью применять при нарушении функции печени
Метотрексат	Противопоказан при нарушении функции печени
Метронидазол	Требуется снижение дозы
Миконазол	Противопоказан при нарушении функции печени
Напроксен	При длительном применении требуется контролировать функцию печени. Повышается риск побочных эффектов, противопоказан при печеночной недостаточности
Неомицин	Повышается риск побочных эффектов
Никотиновая кислота	Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени
Нимесулид	Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени
Нифедипин	Уменьшается общий клиренс и увеличивается $T_{1/2}$
Пентоксифиллин	Повышается риск побочных эффектов
Пироксикам	Противопоказан при нарушении функции печени
Прометазин	Повышается риск побочных эффектов
Проспидия хлорид	Противопоказан при печеночной недостаточности
Ретинол	Противопоказан при желчекаменной болезни
Спиронолактон	При нарушении функции печени (цирроз) возрастает период полувыведения без признаков кумуляции
Сульфасалазин	Противопоказан при нарушении функции печени
Тербинафин	Противопоказан при печеночной недостаточности
Терфенадин	Требуется снижение дозы. Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени
Тетрациклин	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени
Триметоприм/сульфаметоксазол	Противопоказан при недостаточности функции печени
Фексофенадин	Фармакокинетические параметры изменяются незначительно
Фузидовая кислота	Требуется снижение дозы: увеличивается период полувыведения. Повышается риск побочных эффектов. Противопоказан применение при острых заболеваниях и тяжелой форме недостаточности печени
Хифенадин	С осорожностью применять при нарушении функции печени
Хлорохин	Противопоказан при нарушении функции печени

5.qxd 08.02.05 18:08 Page 819

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Влияние снижения функции печени на фармакокинетику, побочные эффекты и режим дозирования**
Цетиризин	У детей старше 6 лет при нарушении функции печени требуется снижение дозы
Цефазолин	Не влияет на дозировку
Циклоспорин	Противопоказан при нарушении функции печени
Циклофосфамид	Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени
Ципротерон	Противопоказан при нарушении функции печени
Ципрофлоксацин	Не влияет на дозировку
Эбастин	При печеночной недостаточности возрастает период полувыведения до 23—27 ч. Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности
Эритромицин	Противопоказан при нарушении функции печени

6.qxd 08.02.05 18:09 Page 820

Приложение 6. Применение ЛС у больных пожилого возраста

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики, побочные эффекты и режим дозирования у больных пожилого возраста
1-ауротио-пропанол-2-сульфоновая кислота (натриевая и кальциевая соль)/глюконат кальция	Противопоказан при сахарном диабете, заболеваниях почек, декомпенсированном пороке сердца, кахексии, милиарном туберкулезе и фиброзно-кавернозных процессах в легких
Азатиоприн	Противопоказан при нарушении функции печени, тромбоцитопении, анемии
Азитромицин	Повышен риск побочных эффектов со стороны печени. Режим дозирования без особенностей при нормальной функции печени и почек
Акривастин	Рекомендуется контроль функции почек. Противопоказан при выраженной почечной недостаточности
Алклометазон	При нарушении функции печени повышается риск побочных эффектов
Ацитретин	Противопоказан при выраженном нарушении функции печени и почек
Бензатина бензилпенициллин	Из-за возрастных изменений функции почек возможна замедленная элиминация, требуется снижение дозы
Бетаметазон	Повышен риск побочных эффектов
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Ограниченно применим при нарушении функции печени или почек. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени или почек. Применяется с особой осторожностью
Винбластин	Назначают с осторожностью
Винкристин	Противопоказан при заболеваниях нервной системы и недостаточности функции костного мозга
Витамин Е	Противопоказан при кардиосклерозе и инфаркте миокарда
Гентамицин	Возможно появление нарушений слуха
Гидроксихлорохин	Противопоказан при нарушении функции печени, почек, костного мозга, сердца, ЦНС
Джозамицин	Повышен риск побочных эффектов со стороны печени. Рекомендуется снижение дозы и интервала между дозами
Диклофенак	С особой осторожностью применяют при нарушении функции печени или почек, сердечной недостаточности
Диметилсульфоксид	Повышен риск побочных эффектов со стороны печени, почек, при стенокардии, атеросклерозе, глаукоме, катаракте, инсульте
Доксициклин	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности
Доксорубицин	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени, почек, сердца, анемии, тромбоцитопении, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, туберкулезе
Ибупрофен	С осторожностью назначают при тяжелом нарушении функции печени, почек, хронической сердечной

6.qxd 08.02.05 18:09 Page 821

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Особенности фармакокинетики, побочные эффекты и режим дозирования у больных пожилого возраста**
	недостаточности, гипертонии, язве желудка. Рекомендуется контроль за функцией печени и почек, АД. При появлении нарушения функции зрения рекомендуется уменьшить дозу
Изопимпинеллин/бергаптен/ ксантотоксин	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени, почек, катаракте, онкологии, заболеваниях ЖКТ, выраженной эндокринопатии, а также пациентам старше 60 лет
Изотретиноин	Применяют с осторожностью ректально и наружно при заболеваниях печени, почек, при хроническом панкреатите, декомпенсации сердечной деятельности, при хронической (в том числе алкогольной) интоксикации. Повышается риск побочных эффектов при ожирении, алкоголизме, сахарном диабете
Индометацин	Назначают с осторожностью, особенно при заболеваниях печени, почек, пищеварительного тракта, сразу после серьезных хирургических вмешательств, больным паркинсонизмом и эпилепсией, с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью
Интерферон альфа-2а	Противопоказан при нарушениях функции сердца, системы кроветворения, эпилепсии, выраженных нарушениях функции печени и почек
Интерферон гамма	С осторожностью назначают при нарушениях сердечно-сосудистой системы, эпилепсии, заболеваниях ЦНС, выраженных нарушениях функции печени
Йод	Прием внутрь противопоказан при туберкулезе легких, заболеваниях почек, аденоме
Кальция глюконат	Противопоказан при атеросклерозе
Кальция хлорид	Противопоказан при атеросклерозе и склонности к тромбозам
Кетоконазол	Во время лечения необходимо контролировать функциональное состояние печени и почек, картину периферической крови
Кетопрофен	Противопоказан при печеночной и почечной недостаточности, язвенной болезни ЖКТ в фазе обострения
Клемастин	С осторожностью назначают при гипертиреозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, при закрытоугольной глаукоме, стенозирующей язве желудка, гипертрофии предстательной железы с нарушением мочеиспускания, обструкции пилорической и дуоденальной области и области шейки мочевого пузыря. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами
Клиндамицин	Применять с осторожностью: повышен риск развития псевдомембранозного колита
Ксантинола никотинат	С осторожностью применять при гипотонии. Противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, язве желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения
Левофлоксацин	Риск разрыва сухожилий. С осторожностью — при патологии ЦНС, при нарушении функции почек

6.qxd 08.02.05 18:09 Page 822

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики, побочные эффекты и режим дозирования у больных пожилого возраста
Магния сульфат	Противопоказан при нарушении функции сердца, почек, органов дыхания, воспалительных заболеваниях ЖКТ, миастении
Мазипредон	Повышен риск побочных эффектов
Мебгидролин	С осторожностью при заболевании печени и почек. Противопоказан при язве желудка и 12-перстной кишки при обострении, гипертрофии предстательной железы, воспалительных заболеваниях ЖКТ
Медазепам	Ограниченно применим при тяжелых нарушениях функции печени и почек
Мелоксикам	С осторожностью назначают при заболеваниях верхнего отдела ЖКТ; пациентам, принимающим антикоагулянты, а также пациентам, имеющим проблемы с нарушением функции печени, почек, сердца. Не следует назначать ректальную форму при воспалении или кровотечении в прямой кишке или анальном отделе. Плазменный клиренс снижается в пожилом возрасте
Меркаптопурин	Противопоказан при нарушениях функции печени, почек, костного мозга, подагре, почечнокаменной болезни в анамнезе
Метилпреднизолон	Повышен риск побочных эффектов
Метоксален	С осторожностью применять при нарушении функции печени и сердечно-сосудистой системы
Метотрексат	Противопоказан при заболеваниях печени, лейкопении, тромбоцитопении, анемии, иммунодефиците
Метронидазол	При тяжелых заболеваниях печени требуется корректировка дозы. Противопоказан при заболеваниях крови, органических поражениях ЦНС и заболеваниях периферической нервной системы
Миконазол	Противопоказан при нарушениях функции печени. Рекомендуется применять с осторожностью при сахарном диабете, нарушениях микроциркуляции
Миноксидил	Противопоказан лицам старше 65 лет (наружное применение)
Мупироцин	Применять с осторожностью при тяжелой почечной недостаточности (влияние полиэтиленгликоля — компонента мази)
Напроксен	Противопоказан при воспалительных процессах в ЖКТ, «аспириновой» астме, нарушении кроветворения, нарушении функции печени или почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин)
Нафталанская нефть	Противопоказана при почечной недостаточности и выраженной анемии
Неомицин	Необходимо дозировать с учетом массы тела и функции почек. Не рекомендуется назначать максимальные дозы
Никотиновая кислота	Противопоказана при обострении язвы ЖКТ, выраженных нарушениях функции печени, подагре
Нимесулид	Применяют с осторожностью при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, склонности к кровотечениям, расстройстве верхнего отдела ЖКТ, нарушении функции почек: требуется уменьшение дозы

6.qxd 08.02.05 18:09 Page 823

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Особенности фармакокинетики, побочные эффекты и режим дозирования у больных пожилого возраста**
Нитрофурал	Противопоказан при нарушении функции почек
Нифедипин	Рекомендуется уменьшить дозу из-за снижения метаболизма
Оксациллин	В меньшей степени требует снижение дозы при возможной замедленной элиминации из-за возрастных изменений функции почек
Офлоксацин	Риск разрыва сухожилий. С осторожностью при патологии ЦНС
Пеницилламин	Противопоказан при нарушении функции почек, нарушении гемопоэза, агранулоцитозе
Пентоксифиллин	Противопоказан при геморрагическом инсульте, остром инфаркте миокарда, кровоизлиянии в сетчатку глаза, коронарном атеросклерозе
Пироксикам	Противопоказан при нарушении функции печени и почек, язве ЖКТ, хроническом гастрите, энтероколите, аллергических заболеваниях
Празозин	Увеличивается период полувыведения
Преднизолон	Противопоказан при язвенной болезни ЖКТ при обострении, диабете, гипертонии, глаукоме, психических заболеваниях
Прометазин	Повышен риск побочных эффектов. Противопоказан в пожилом возрасте
Проспидия хлорид	Противопоказан при нарушении функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы
Ретинол	Противопоказан при желчекаменной болезни, хроническом панкреатите. С осторожностью применяют при сердечной недостаточности, нефрите
Ретинол/витамин Е	С осторожностью применять при холецистите, тиреотоксикозе, хронической сердечной недостаточности, хроническом гломерулонефрите
Спиронолактон	С осторожностью назначают пожилым. Повышен риск побочных эффектов. Противопоказан при почечной недостаточности, ограничен к применению при нарушении функции печени и сахарном диабете
Сульфасалазин	Применять с осторожностью: риск тяжелых кожных реакций, угнетение кроветворения, риск тромбоцитопении. Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени и почек
Тербинафин	Противопоказан при печеночной и почечной недостаточности, заболеваниях крови, опухолях, болезнях обмена, заболеваниях сосудов конечностей
Терфенадин	Возможна замедленная элиминация, требуется снижение дозы. Противопоказан при выраженном нарушении функции печени и сердца
Тетрациклин	Противопоказан при тяжелой патологии печени и почечной недостаточности
Тирозин-аланин-глицил-фенилаланил-лейциларгинина диацетат	Противопоказан при гипотонии
Триамцинолон	Противопоказан при остеопорозе, глаукоме, язве ЖКТ, нарушении функции почек
Триметоприм/сульфаметоксазол	Замедлена элиминация. Требуется коррекция дозы. Применять с осторожностью: риск тяжелых кожных реакций, угнетение кроветворения, риск тромбоцитопении

6.qxd 08.02.05 18:09 Page 824

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики, побочные эффекты и режим дозирования у больных пожилого возраста
Фексофенадин	У пациентов старше 65 лет $T_{1/2}$ не изменяется, концентрация в плазме увеличивается, не влияя на переносимость препарата
Флуоцинолона ацетонид	Противопоказан при кожных заболеваниях (в т.ч. опухолях кожи, туберкулезе кожи)
Фторурацил	Противопоказан при язвенной болезни, тромбоцитопении, лейкопении, анемии, геморрагии любой локализации
Фузидовая кислота	Противопоказана при тяжелой печеночной недостаточности
Хифенадин	С осторожностью применять при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек, язвенной болезни
Хлоропирамин	Противопоказан при аденоме предстательной железы
Хлорохин	Противопоказан при нарушении функции почек, печени, поражении сердечной мышцы, болезни крови, нервной системы
Цетиризин	Ограничен к применению. Повышен риск побочных эффектов
Цефазолин	При нарушении функции почек требуется коррекция дозы
Циклоспорин	Противопоказан при нарушении функции почек и печени, гипертонии
Циклофосфамид	Противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек, кахексии, анемии, лейкопении
Ципрогептадин	Противопоказан при нарушении функции ЦНС, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, предрасположенности к отекам
Ципротерон	Противопоказан при нарушении функции печени, депрессии, тромбоэмболическом синдроме, серповидно-клеточной анемии
Ципрофлоксацин	Риск разрыва сухожилий. С осторожностью при патологии ЦНС. Суточную дозу уменьшают на $^1/_3$
Эбастин	Фармакинетические параметры существенно не меняются
Эритромицин	Внутрь: повышен риск побочных эффектов со стороны печени и возможно нарушение слуха у больных с ослабленными печенью и почками. Наружно: ограничений нет
Этакридин	Противопоказан при альбуминурии

7.qxd 08.02.05 18:19 Page 825

Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Влияние содержимого желудка на всасывание**	**Применение в зависимости от приема пищи**
Азитромицин	Пища замедляет всасывание. Препарат лучше всасывается из более кислой среды	Принимать внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды
Ацитретин		Внутрь: во время еды или с молоком
Бетаметазон		Внутрь: во время еды
Гентамицин	Практически не всасывается	
Гидроксихлорохин		Внутрь: во время еды
Гризеофульвин		Внутрь: во время еды
Дексаметазон		Внутрь: во время и после еды
Депротеинизированный диализат из крови молочных телят		Внутрь: перед едой
Джозамицин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения. Проглатывать целиком с небольшим количеством жидкости между приемами пищи
Диклофенак		Внутрь: во время еды или после еды
Доксициклин	Пища и щелочные напитки не сильно уменьшают всасывание	Принимать стоя после еды, запивая стаканом воды, молоком или кефиром
Ибупрофен		Внутрь: после еды
Изопимпинеллин/ бергаптен/ксантотоксин		Внутрь: после еды, запивая молоком
Изотретиноин		Внутрь: во время еды
Индометацин		Внутрь: после еды
Итраконазол		Внутрь: после еды
Йод		Внутрь: после еды, в молоке
Кальция глюконат		Внутрь: перед едой
Кальция хлорид		Внутрь: после еды
Кетоконазол	Пища и напитки, снижающие кислотность, уменьшают всасывание	Внутрь: во время еды
Кетопрофен		Внутрь: во время еды
Клемастин		Внутрь: до еды
Клиндамицин	При приеме внутрь пища не влияет на всасывание	
Ксантинола никотинат		Внутрь: после еды
Линкомицин	При приеме внутрь пища уменьшает всасывание	Внутрь: за 1 ч до еды или через 2 ч после еды

7.qxd 08.02.05 18:19 Page 826

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Лоратадин		Внутрь: до еды
Магния сульфат		Внутрь: на ночь или натощак за 30 мин до еды (при запорах)
Мебгидролин		Внутрь: после еды
Медазепам		Внутрь: перед едой
Мелоксикам		Внутрь: во время еды
Метилпреднизолон	При длительном применении следует снизить калорийность пищи. Увеличить потребление продуктов, обогащенных калием, уменьшить потребление соли	Внутрь: после еды
Метотрексат		Внутрь: перед едой
Метронидазол	Биодоступность около 80% и не зависит от приема пищи	Внутрь: прием пищи не имеет значения. При непереносимости натощак рекомендуется принимать во время или после еды
Миконазол		Внутрь: держать гель во рту как можно дольше
Неомицин	При приеме внутрь абсорбция низкая	
Никотиновая кислота		Внутрь: после еды
Нимесулид		Внутрь: после еды
Нитрофурал		Внутрь: после еды, запивая большим количеством жидкости
Нифедипин		Внутрь: во время или после еды
Оксациллин	Пища уменьшает всасывание	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды, запивая водой
Пеницилламин	Пища замедляет всасывание	Внутрь: за 1,5 ч до еды или через 1,5 ч после еды
Пентоксифиллин		Внутрь: после еды
Пироксикам		Внутрь: во время или сразу после еды
Преднизолон		Внутрь: во время или после еды
Прометазин		Внутрь: после еды
Ретинол		Внутрь: после еды
Соляная кислота		Внутрь: во время или до еды
Спиронолактон		Внутрь: во время еды
Сульфасалазин		Внутрь: после еды
Тербинафин		Внутрь: после еды
Терфенадин	Грейпфрутовый сок тормозит метаболизм в организме	Внутрь: не рекомендуется перед сном
Тетрациклин	Пища в 2 раза уменьшает всасывание. Щелочные напитки замедляют всасывание	Принимать стоя за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, запивая стаканом воды
Тирозин-аланин-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат		Разрушается кислой средой желудка

7.qxd 08.02.05 18:19 Page 827

Лекарственные средства и фармакологические группы	**Влияние содержимого желудка на всасывание**	**Применение в зависимости от приема пищи**
Триамцинолон		Внутрь: после еды
Фузидовая кислота	Пища и напитки антацидного характера замедляют всасывание. Не рекомендуется прием пищи, усиливающей перистальтику	Внутрь во время еды: при появлении симптомов со стороны ЖКТ
Хифенадин		Внутрь: после еды
Хлоропирамин		Внутрь: во время еды
Циклоспорин	Пища может влиять на всасывание	Внутрь: препарат разбавляют в стеклянном стакане (не пластиковом) холодным шоколадным напитком, молоком, кока-колой, фруктовым соком, кроме грейпфрута
Циклофосфамид		Внутрь: до еды (при диспепсии — в несколько приемов во время еды)
Ципрогептадин		Внутрь: после еды
Ципрофлоксацин	Щелочные напитки уменьшают всасывание	Внутрь: за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, запивая достаточным количеством воды
Эбастин	Жирная пища повышает всасывание	Не имеет значения
Эритромицин	Пища значительно замедляет всасывание. Препарат лучше всасывается из менее кислой среды	Принимать внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Запивать полным стаканом воды
Эссенциальные фосфолипиды		Внутрь: во время еды

7.qxd 08.02.05 18:19 Page 828

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 829

УКАЗАТЕЛИ

Указатель лекарственных средств

Указатель таблиц

Указатель рисунков

Указатель реферативных обзоров

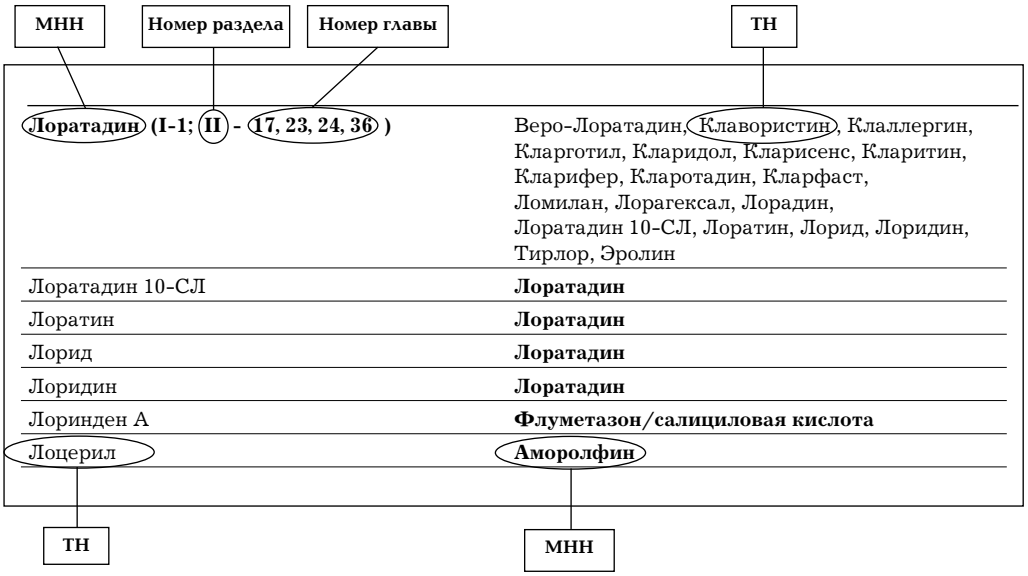
03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 830

Указатель лекарственных средств

В указатель включены международные и торговые наименования лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем и разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 1 ноября 2004 г. Основными источниками являются электронная версия Регистра лекарственных средств России и Государственного реестра лекарственных средств.

Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных средств выделены полужирным шрифтом. Рядом с МНН в левой колонке указаны номера раздела и глав, в которых данное МНН упоминается. Напротив каждого МНН указаны торговые наименования (ТН), зарегистрированные в Российской Федерации.

Комбинированные лекарственные средства приведены через косую черту (/). Напротив каждого комбинированного лекарственного средства указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации.



03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 831

1,1',6,6-Тетраокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диок-со-8,8'-диметилиминоэтансульфокислоты динатриевая соль-2,2'-ди-нафталина (I-8)	Мегосин
1-Норборнилэтиламина гидрохлорид (I-8)	Дейтифорин
5-метоксипсорален*	В РФ не зарегистрирован
8-метоксипсорален*	В РФ не зарегистрирован
5-Нитрокс	**Нитроксолин**
5-НОК	**Нитроксолин**
5-Фторурацил	**Фторурацил**
5-Фторурацил-Эбеве	**Фторурацил**
6-Метилурацил	**Метилурацил**
7-Дигидро-5-дегидрокандидин (I-9)	Микогептин
8-метоксипсорален*	В РФ не зарегистрирован
D,L-(рацемический) Хлорамфеникол	**Хлорамфеникол**
dl-альфа-Токоферола ацетат	**Витамин Е**
VP-16*	В РФ не зарегистрирован
Абциксимаб (I-7)	РеоПро
Авонекс	**Интерферон бета-1а**
Агапурин	**Пентоксифиллин**
Агапурин 600 ретард	**Пентоксифиллин**
Агапурин ретард	**Пентоксифиллин**
Адалат	**Нифедипин**
Адалат СЛ	**Нифедипин**
Адапален (I-14; II-32, 33, 34)	Дифферин
Адапромин	**а-Пропил-1-адамантил-этиламина гидрохлорид**
Адвантан	**Метилпреднизолона ацепонат**
Адвил	**Ибупрофен**
Аддитива витамин С шипучие таблетки с лимонным вкусом	**Аскорбиновая кислота**
Адреналин	**Эпинефрин**
Адреналин синтетический	**Эпинефрин**
Адреналина гидротартрат	**Эпинефрин**
Адреналина гидрохлорида раствор 0,1%	**Эпинефрин**
Адрибластин	**Доксорубицин**
Аевит	**Ретинол/витамин Е**
Азаран	**Цефтриаксон**
Азатадин*	В РФ не зарегистрирован
Азатиоприн (I-7; II-22)	Азатиоприн, Имуран
Азатиоприн	**Азатиоприн**
Азелаиновая кислота (I-11; II-32, 33, 34)	Скинорен
Азивок	**Азитромицин**
Азитрал	**Азитромицин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 832

Азитрокс	**Азитромицин**
Азитромицин (II-29, 36, 41)	Азивок, Азитрал, Азитрокс, Азитромицин-АКОС, Азитромицин, Азитромицина дигидрат, Азитромицина моногидрат, Азитроцин, Веро-Азитромицин, Зи-фактор, Зитролид, Зитроцин, Сумазид, Сумамед, Сумамед форте, Сумамецин, Сумамокс, Хемомицин
Азитромицин	**Азитромицин**
Азитромицина дигидрат	**Азитромицин**
Азитромицина моногидрат	**Азитромицин**
Азитромицин-АКОС	**Азитромицин**
Азитроцин	**Азитромицин**
Айрифен	**Кетотифен**
Аквадетрим	**Колекальциферол**
Аквазан	**Повидон-йод**
Акваметро	**Метронидазол**
Акваципро	**Ципрофлоксацин**
Акривастин (I-1; II-36)	Семпрекс
Акридерм	**Бетаметазон**
Акридерм ГК	**Бетаметазон/клотримазол/гентамицин**
Акридерм СК	**Бетаметазон/салициловая кислота**
Акромед	**Перметрин**
Аксетин	**Цефуроксим**
Активированный уголь (I-2)	Активированный уголь «Мекс», Активированный уголь СКН, Карбактин, Карболонг, Микросорб-П, Микросорб-П активированного угля паста, Уголь активированный-УФБ, Уголь активированный, Уголь активированный МС, Уголь активированный ФАС-Э, Ультра-адсорб, Энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-2
Активированный уголь «Мекс»	**Активированный уголь**
Активированный уголь СКН	**Активированный уголь**
Актиногиал	**Гиалуронидаза**
Актинолизат	**Стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицетов**
Актипол	**Аминобензойная кислота**
Алексан	**Цитарабин**
Алемзутумаб*	В РФ не зарегистрирован
Алив	**Напроксен**
Алитретиноин*	В РФ не зарегистрирован
Алклометазон (I-3, 7; II-17, 38)	Афлодерм
Аллергодил	**Азеластин**
Аллертек	**Цетиризин**
Алмирал	**Диклофенак**
Алопекси	**Миноксидил**
Алпизарин	**Тетрагидроксиглюкопиранозилксантен**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 833

Алципро	**Ципрофлоксацин**
Альдактон	**Спиронолактон**
альфа-Токоферола ацетат	**Витамин Е**
альфа-Токоферола ацетат (витамин Е)	**Витамин Е**
альфа-Токоферола ацетат (витамин Е-ацетат)	**Витамин Е**
альфа-Токоферола ацетат концентрат 92%	**Витамин Е**
альфа-Токоферола ацетата раствор в масле (витамин Е)	**Витамин Е**
альфа-Токоферола ацетата раствор в масле 50% (Витамин Е)	**Витамин Е**
альфа-Токоферола ацетата (витамин Е) раствор для инъекций в масле	**Витамин Е**
Альфаферон	**Интерферон альфа**
Амбизом	**Амфотерицин В липосомальный**
Амизоль	**Перметрин**
Амиклон	**Клотримазол**
Амиксин	**Тилорон**
Аминобензойная кислота (I-15)	Актипол, Кислота п-аминобензойная
Аммифурин	**Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин**
Амоксисар	**Амоксициллин**
Амоксициллин (II-41)	Амоксисар, Амоксициллин, Амоксициллин Ватхэм, Амоксициллина натриевая соль стерильная, Амоксициллина тригидрат, Амосин, Оспамокс, Раноксил, Флемоксин Солютаб, Хиконцил
Амоксициллин	**Амоксициллин**
Амоксициллин Ватхэм	**Амоксициллин**
Амоксициллин/клавуланат (II-41)	Медоклав
Амоксициллина натриевая соль стерильная	**Амоксициллин**
Амоксициллина тригидрат	**Амоксициллин**
Аморолфин (I-9; II-26)	Лоцерил
Амосин	**Амоксициллин**
Ампициллин (II-29, 36, 41)	Ампициллин-АКОС, Ампициллин-КМП, Ампициллин, Ампициллин Ватхэм, Ампициллина натриевая соль, Ампициллина тригидрат, Зетсил, Стандациллин
Ампициллин	**Ампициллин**
Ампициллин Ватхэм	**Ампициллин**
Ампициллина натриевая соль	**Ампициллин**
Ампициллина тригидрат	**Ампициллин**
Ампициллин-АКОС	**Ампициллин**
Ампициллин-КМП	**Ампициллин**
Амфолип	**Амфотерицин В**
Амфотерицин В (I-9)	Амфолип, Амфотерицин В, Фунгизон
Амфотерицин В	**Амфотерицин В**
Аналергин	**Цетиризин**
Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий (II-29)	Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 834

Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий	**Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий**
Андрокур	**Ципротерон**
Андрокур депо	**Ципротерон**
Анмарин	**Изопропилпсорален/ изопропенилдигидропсорален**
Анопирин	**Ацетилсалициловая кислота**
Анти-бит	**Фенотрин**
Антилимфолин	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
Антилимфолин Кр	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
Антилимфолин Кэ	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
Антисект	**Перметрин**
Антифунгол	**Клотримазол**
А-Пар	**Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид**
Апо-Дикло	**Диклофенак**
Апо-Докси	**Доксициклин**
Апо-Индометацин	**Индометацин**
Апо-Метронидазол	**Метронидазол**
Апонил	**Нимесулид**
Апо-Оксазепам	**Оксазепам**
а-Пропил-1-адамантил-этиламина гидрохлорид (I-8)	Адапромин
Арбидол	**Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый спирт**
Арбидол-ЛЭНС	**Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый спирт**
Арбифлекс-100	**Пентоксифиллин**
Арбифлекс-400	**Пентоксифиллин**
Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (I-7)	Имунофан
Аргосульфан	**Сульфатиазол серебра**
Арзоль-Л	**Перметрин**
Армоль	**Перметрин**
Артрозан	**Диклофенак**
Артрозилен	**Кетопрофен**
Асвитол	**Аскорбиновая кислота**
Аскорбиновая кислота (I-13; II-19)	Аддитива витамин С шипучие таблетки с лимонным вкусом, Асвитол, Аскорбиновая кислота-Русфар, Аскорбиновая кислота-УБФ, Аскорбиновая кислота, Витамин С-инъектопас, Витамин С, Кислота аскорбиновая, Кислота аскорбиновая (витамин С), Пливит С, Упсавит витамин С, Цебион
Аскорбиновая кислота	**Аскорбиновая кислота**
Аскорбиновая кислота-Русфар	**Аскорбиновая кислота**
Аскорбиновая кислота-УБФ	**Аскорбиновая кислота**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 835

Аспекард	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспиватрин	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспинат	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирекс	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин «Йорк»	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин для детей	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин кардио	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспирин-Директ	**Ацетилсалициловая кислота**
Аспитрин	**Ацетилсалициловая кислота**
Астафен	**Кетотифен**
Астемизол**	Регистрация в РФ аннулирована
Атаракс	**Гидроксизин**
Атгам	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
АТГ-Фрезениус С	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
Атлант 50% к.э.	**Малатион**
Ауранофин (I-5)	Ауропан
Ауроним	**Нимесулид**
Ауропан	**Ауранофин**
Ауротиоглюкоза*	В РФ не зарегистрирован
Ауротиопрол (I-5; II-31)	Кризанол
Афлодерм	**Алклометазон**
Ацетилсалициловая кислота (I-4)	Анопирин, Аспекард, Аспиватрин, Аспинат, Аспирекс, Аспирин, Аспирин-Директ, Аспирин для детей, Аспирин кардио, Аспирин «Йорк», Аспитрин, Ацетилсалициловая кислота МС, Буфферан, Нью-аспер, НЮ-силз 75 кардио-аспирин, Терапин, Упсарин Упса
Ацетилсалициловая кислота МС	**Ацетилсалициловая кислота**
Ацигерпин	**Ацикловир**
Ацикловир (I-8; II-41)	Ацигерпин, Ацикловир-АКОС, Ацикловир-Акри, Ацикловир-КМП, Ацикловир-Н.С., Ацикловир, Ацикловир Гексал, Ацикловир Стада Международный, Ациклостад международный, Валтрекс, Веро-Ацикловир, Виворакс, Виролекс, Герпевир, Герперакс, Герпесин, Зовиракс, Ловир, Медовир, Провирсан, Цикловир, Цикловирал Седико, Цитивир
Ацикловир	**Ацикловир**
Ацикловир Гексал	**Ацикловир**
Ацикловир Стада Международный	**Ацикловир**
Ацикловир-АКОС	**Ацикловир**
Ацикловир-Акри	**Ацикловир**
Ацикловир-КМП	**Ацикловир**
Ацикловир-Н.С.	**Ацикловир**
Ациклостад международный	**Ацикловир**
Ацитретин (I-14; II-18, 24, 25, 37, 39)	Неотигазон

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 836

Базиликсимаб (I-7)	Симулект
Базирон АС	**Бензоила пероксид**
Бактрим	**Ко-тримаксазол**
Бактрим форте	**Ко-тримаксазол**
Бактробан	**Мупироцин**
Банеоцин	**Бацитрацин/неомицин**
Батрафен	**Циклопирокс**
Бацитрацин**	Регистрация в РФ аннулирована
Бацитрацин/неомицин (I-10)	Банеоцин
БД-Рокс	**Рокситромицин**
Бексаротен*	В РФ не зарегистрирован
Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/ эрготамин (II-17)	Беллатаминал
Беллатаминал	**Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/ эрготамин**
Белогент	**Гентамицин/бетаметазон**
Белодерм	**Бетаметазон**
Белосалик	**Бетаметазон/салициловая кислота**
Бенакорт	**Будесонид**
Бенарин	**Будесонид**
Бензантина бензилпенициллин (II-29)	Бензатин бензилпенициллин стерильный, Бензатинбензилпенициллин стерильный, Бензициллин-1, Бициллин-1, Ретарпен 1,2, Ретарпен 2,4, Экстенциллин
Бензатин бензилпенициллин стерильный	**Бензантина бензилпенициллин**
Бензатинбензилпенициллин стерильный	**Бензантина бензилпенициллин**
Бензилбензоат (I-12; II-26, 33, 35)	Бензилбензоат-Русфар, Бензилбензоат, Бензилбензоат медицинский, Бенсокрил
Бензилбензоат	**Бензилбензоат**
Бензилбензоат медицинский	**Бензилбензоат**
Бензилбензоат-Русфар	**Бензилбензоат**
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат (I-11; КФО)	Мирамистин
Бензилпенициллин (II-24, 27, 29, 41)	Бензилпенициллин-КМП, Бензилпенициллина калиевая соль, Бензилпенициллина натриевая соль, Бензилпенициллина новокаиновая соль, Пенициллин G натриевая соль, Прокаин пенициллин G 3 мега
Бензилпенициллина калиевая соль	**Бензилпенициллин**
Бензилпенициллина натриевая соль	**Бензилпенициллин**
Бензилпенициллина новокаиновая соль	**Бензилпенициллин**
Бензилпенициллин-КМП	**Бензилпенициллин**
Бензициллин-1	**Бензантина бензилпенициллин**
Бензоила пероксид (I-11; II-32, 33, 34)	Базирон АС, Экларан 10, Экларан 5
Бензойная кислота (I-11)	Бензойная кислота
Бензойная кислота	**Бензойная кислота**
Бенсокрил	**Бензилбензоат**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 837

Бепантен	**Декспантенол**
Березовый деготь (I-11; II-30)	Березовый деготь
Березовый деготь	**Березовый деготь**
Берликорт	**Триамцинолон**
Берлоцид 480	**Ко-тримаксазол**
Бетагенот	**Гентамицин/бетаметазон**
Бетадин	**Повидон-йод**
Бетазон	**Бетаметазон**
Бетакортал	**Бетаметазон**
Беталейкин	**Интерлейкин-1b**
Бетаметазон (I-3, 7; II-16, 17, 21, 23, 24, 27, 30, 31, 36, 38)	Акридерм, Белодерм, Бетазон, Бетакортал, Бетаметазон натрий фосфат, Бетаметазона валерат, Бетаметазона дипропионат, Бетновейт, Дипроспан, Флостерон, Целестодерм-С, Целестон
Бетаметазон/клотримазол/гентамицин (I-3; II-17, 30, 36)	Акридерм ГК, Тридерм
Бетаметазон натрий фосфат	**Бетаметазон**
Бетаметазон/салициловая кислота (I-3; II-24, 30, 36)	Акридерм СК, Белосалик, Бетновейт-С, Дипросалик
Бетаметазон/фузидовая кислота (II-17, 36)	Фуцикорт
Бетаметазона валерат	**Бетаметазон**
Бетаметазона дипропионат	**Бетаметазон**
Бетаферон	**Интерферон бета-1b**
Бетновейт	**Бетаметазон**
Бетновейт-С	**Бетаметазон/салициловая кислота**
Бикотрим	**Ко-тримаксазол**
Бинафин	**Тербинафин**
Биноклар	**Кларитромицин**
Биотраксон	**Цефтриаксон**
Бисептин	**Ко-тримаксазол**
Би-Септин	**Ко-тримаксазол**
Бисептол	**Ко-тримаксазол**
Бисульфитное соединение 2-флуоренонилглиоксаля (I-8)	Флореналь
Бифасам	**Бифоназол**
Бифесептол	**Ко-тримаксазол**
Бифоназол (I-9, II-26)	Бифасам, Бифоназол, Бифосин, Бифоспор, Микоспор
Бифоназол	**Бифоназол**
Бифосин	**Бифоназол**
Бифоспор	**Бифоназол**
Бициллин-1	**Бензантина бензилпенициллин**
Бленамакс	**Блеомицин**
Блеомицин (I-6)	Бленамакс, Блеомицитина гидрохлорид, Блеоцин
Блеомицитина гидрохлорид	**Блеомицин**
Блеоцин	**Блеомицин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 838

Блокатор рецептора ИЛ-1*	В РФ не зарегистрирован
Болинет	**Ибупрофен**
Болинет Лингвал	**Ибупрофен**
Бонавир	**Бромнафтохинон**
Бонафтон	**Бромнафтохинон**
Бонин	**Меклозин**
Бонифен	**Ибупрофен**
Боракс Фарм	**Борная кислота**
Борная кислота (I-9, 11; II-26, 33)	Боракс Фарм, Борная кислота, Борная мазь, Борной кислоты 3 г, глицерина 50 г, спирта этилового 70% до 100 мл, Борной кислоты раствор в глицерине 10%, Борной кислоты раствор спиртовой
Борная кислота	**Борная кислота**
Борная мазь	**Борная кислота**
Борная кислота/фенол/резорцинол/ ацетон/фуксин основной/ этанол (I-9; II-17, 29, 36)	Фукорцин
Борной кислоты 3 г, глицерина 50 г, спирта этилового 70% до 100 мл	**Борная кислота**
Борной кислоты раствор в глицерине 10%	**Борная кислота**
Борной кислоты раствор спиртовой	**Борная кислота**
Бравегил	**Клемастин**
Брамизил	**Тербинафин**
Бренциале форте	**Фосфолипиды эссенциальные**
Бризорал	**Кетоконазол**
Брилид	**Рокситромицин**
Бриллиантового зеленого раствор спиртовой	**Бриллиантовый зеленый**
Бриллиантовый зеленый (I-9, 11; II-17, 26, 29, 36)	Бриллиантового зеленого раствор спиртовой, Бриллиантовый зеленый
Бриллиантовый зеленый	**Бриллиантовый зеленый**
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (II-24)	Феназепам-Рос, Феназепам, Элзепам
Бромнафтохинон (I-8; II-41)	Бонавир, Бонафтон
Бромфенирамин*	В РФ не зарегистрирован
Брустан	**Ибупрофен**
Бруфен ретард	**Ибупрофен**
Буденофальк	**Будесонид**
Будесонид (I-3, 7)	Бенакорт, Бенарин, Буденофальк, Будесонид, Пульмикорт, Пульмикорт турбухалер, Тафен назаль, Цикортид Циклокапс
Будесонид	**Будесонид**
Бурана	**Ибупрофен**
Бутенафин*	В РФ не зарегистрирован
Бутоконазол (I-9)	Бутоконазола нитрат
Бутоконазола нитрат	**Бутоконазол**
Буфферан	**Ацетилсалициловая кислота**
Быструмгель	**Кетопрофен**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 839

Вазонит	**Пентоксифиллин**
Валацикловир (I-8; II-41)	Валтрекс
Валганцикловир (I-8)	Вальцит
Валтрекс	**Валацикловир**
Вальцит	**Валганцикловир**
Вартек крем	**Подофиллотоксин**
Веда-2	**Перметрин**
Вектавир	**Пенцикловир**
Веро-Азитромицин	**Азитромицин**
Веро-Ацикловир	**Ацикловир**
Веро-винбластин водный	**Винбластин**
Веро-Винкристин	**Винкристин**
Веро-Дексаметазон	**Дексаметазон**
Веро-Диклофенак	**Диклофенак**
Веро-Индометацин	**Индометацин**
Веро-Кларитромицин	**Кларитромицин**
Веро-Лоратадин	**Лоратадин**
Веро-Метотрексат	**Метотрексат**
Веро-Нифедипин	**Нифедипин**
Веро-Офлоксацин	**Офлоксацин**
Веро-Пироксикам	**Пироксикам**
Веро-Рокситромицин	**Рокситромицин**
Веро-Спиронолактон	**Спиронолактон**
Веро-Флуконазол	**Флуконазол**
Веро-Циклоспорин	**Циклоспорин**
Веро-Ципрофлоксацин	**Ципрофлоксацин**
Верошпилактон	**Спиронолактон**
Верошпирон	**Спиронолактон**
Весаноид	**Третиноин**
Вестал	**Панкреатин**
Ветозорал	**Кетоконазол**
Вибрамицин	**Доксициклин**
Виворакс	**Ацикловир**
Вигантол	**Колекальциферол**
Видарабин**	Регистрация в РФ аннулирована
Видеин 3	**Колекальциферол**
Видестим	**Ретинол**
Вильпрафен	**Джозамицин**
Винбластин (I-6; II-38, 40)	Веро-винбластин водный, Винбластин-ЛЭНС, Винбластин-Рихтер, Винбластин-Тева, Винбластина сульфат, Розевин, Цитобластин водный
Винбластина сульфат	**Винбластин**
Винбластин-ЛЭНС	**Винбластин**
Винбластин-Рихтер	**Винбластин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 840

Винбластин-Тева	**Винбластин**
Винкристин (I-6; II-38, 40)	Веро-Винкристин, Винкристин-Рихтер, Винкристин-Тева, Винкристин, Винкристин ликвид-Рихтер, Винкристина сульфат, Цитокристин водный, Цитомид
Винкристин	**Винкристин**
Винкристин ликвид-Рихтер	**Винкристин**
Винкристина сульфат	**Винкристин**
Винкристин-Рихтер	**Винкристин**
Винкристин-Тева	**Винкристин**
Виокс	**Рофекоксиб**
Виролекс	**Ацикловир**
Виру-Мерц серол	**Тромантадин**
Висмута галлат основной (Дерматол)	**Висмута субгаллат**
Висмута нитрат основной	**Висмута субнитрат**
Висмута субгаллат (I-11)	Висмута галлат основной (Дерматол), Дерматол, Дерматоловая мазь
Висмута субнитрат (I-11)	Висмута нитрат основной, Висмутовая мазь 10%
Висмута трибромфенолят основной (I-11)	Ксероформ
Висмутовая мазь 10%	**Висмута субнитрат**
Витамин А ацетат	**Ретинол**
Витамин А пальмитат	**Ретинол**
Витамин Д3 1,0 млн МЕ/г	**Колекальциферол**
Витамин Е (I-2, 13; II-18, 27)	dl-альфа-Токоферола ацетат, альфа-Токоферола ацетат, альфа-Токоферола ацетат (витамин Е-ацетат), альфа-Токоферола ацетат (витамин Е), альфа-Токоферола ацетат концентрат 92%, альфа-Токоферола ацетата (витамин Е) раствор для инъекций в масле, альфа-Токоферола ацетата раствор в масле (витамин Е), альфа-Токоферола ацетата раствор в масле 50% (Витамин Е), Витамин Е-ацетат, Витамин Е, Витамин Е 100 — Словакофарма, Витамин Е 200 — Словакофарма, Витамин Е 400 — Словакофарма, Витамин Е 50% тип SD порошкообразный, Витрум витамин Е, Доппельгерц Витамин Е форте, Токофер-200, Токофер-400, Токоферокапс, Токоферола ацетат, Эвитол
Витамин Е	**Витамин Е**
Витамин Е 100 — Словакофарма	**Витамин Е**
Витамин Е 200 — Словакофарма	**Витамин Е**
Витамин Е 400 — Словакофарма	**Витамин Е**
Витамин Е 50% тип SD порошкообразный	**Витамин Е**
Витамин Е-ацетат	**Витамин Е**
Витамин С	**Аскорбиновая кислота**
Витамин С-инъектопас	**Аскорбиновая кислота**
Витамин Н**	Регистрация в РФ аннулирована
Витрум витамин Е	**Витамин Е**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 841

Вифенд	**Вориконазол**
Виферон	**Интерферон альфа-2b**
Виферон (Интерферон человеческий рекомбинантный А-2 в свечах)	**Интерферон альфа-2b**
Виферон-мазь	**Интерферон альфа-2b**
Водорода перекись медицинская	**Перекись водорода**
Водорода пероксид (I-11)	Водорода перекись медицинская, Оксилизин, Паркон, Перекись водорода, Пероксид водорода А 35, Пероксид водорода Т 59
Вокадин	**Повидон-йод**
Вольтарен	**Диклофенак**
Вольтарен Акти	**Диклофенак**
Вольтарен рапид	**Диклофенак**
Вольтарен Эмульгель	**Диклофенак**
Вэллферон	**Интерферон альфа-n1**
Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой)	**Иммуноглобулин человеческий нормальный**
Гаврош-шампунь	**Перметрин**
Гайро	**Орнидазол**
Галопрогин*	В РФ не зарегистрирован
Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (II-17)	Фенибут, Фенибут-АНВИ
Гамма Глобулин Хуман раствор 16%	**Иммуноглобулин человеческий нормальный**
Гамма-интерферон*	В РФ не зарегистрирован
Ганцикловир (I-8)	Цимевен
Гаразон	**Гентамицин/бетаметазон**
Гексахлороциклогексан*	В РФ не зарегистрирован
Гемодез	**Поливидон**
Гемтузумаб озогамицин*	В РФ не зарегистрирован
Гентамицин (I-10; II-34, 36, 41)	Гентамицин-АКОС, Гентамицин-К, Гентамицин-М.Дж., Гентамицин-Ферейн, Гентамицин, Гентамицина сульфат-Дарница, Гентамицина сульфат, Гентамициновая мазь 0,1%, Гентацикол
Гентамицин	**Гентамицин**
Гентамицин/бетаметазон (II-17, 36)	Белогент, Бетагенот, Гаразон, Дипрогент, Целестодерм-В с гарамицином
Гентамицина сульфат	**Гентамицин**
Гентамицина сульфат-Дарница	**Гентамицин**
Гентамицин-АКОС	**Гентамицин**
Гентамицин-К	**Гентамицин**
Гентамицин-М.Дж.	**Гентамицин**
Гентамициновая мазь 0,1%	**Гентамицин**
Гентамицин-Ферейн	**Гентамицин**
Гентацикол	**Гентамицин**
Гепарсил	**Силибинин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 842

Герпевир	**Ацикловир**
Герперакс	**Ацикловир**
Герпесин	**Ацикловир**
Герцептин	**Трастузумаб**
Гефин	**Фоскарнет натрий**
Гиалуронидаза (II-27)	Актиногиал, Лидаза, Лираза, Нидаза-ИмБио, Ронидаза
Гидрокортизон (I-3, 7; II-24, 27)	Гидрокортизон-АКОС, Гидрокортизон-Пос N, Гидрокортизон-Рихтер, Гидрокортизон, Гидрокортизона ацетат, Гидрокортизона гемисукцинат, Гидрокортизоновая мазь 1%, Кортеф, Солу Кортеф, Сополькорт Н
Гидрокортизон	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон/фузидовая кислота (II-17, 36)	Фуцидин Г
Гидрокортизона бутират (I-3, 7; II-17, 24, 30, 36)	Латикорт, Локоид
Гидрокортизона ацетат	**Гидрокортизон**
Гидрокортизона гемисукцинат	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон-АКОС	**Гидрокортизон**
Гидрокортизоновая мазь 1%	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон-Пос N	**Гидрокортизон**
Гидрокортизон-Рихтер	**Гидрокортизон**
Гидроксизин (I-1)	Атаракс, Гидроксизин
Гидроксизин	**Гидроксизин**
Гидроксихлорохин (I-5; II-21, 24, 27)	Плаквенил
Гидроперит	**Мочевины пероксид**
Гидрохинон (I-15)	Пара-дигидроксибензол
Гинезол 7	**Миконазол**
Гино-Дактарин	**Миконазол**
Гино-Певарил	**Эконазол**
Гино-травоген овулум	**Изоконазол**
Гиоксизон	**Окситетрациклин/гидрокортизон**
Гистамин (I-2)	Гистамина гидрохлорид, Гистамина дигидрохлорид
Гистамина гидрохлорид	**Гистамин**
Гистамина дигидрохлорид	**Гистамин**
Глицин (II-17)	Глицин
Глицин	**Глицин**
Глицират	**Глицирризиновая кислота**
Глицирризиновая кислота (II-41)	Глицират, Эпиген интим
Глюкозаминилмурамилдипептид (I-7; II-17)	Ликопид
Глюкопиранозидметилбутенилтригидроксифлаванол (I-8)	Флакозид
Госсипол	**Хлопка семян экстракт/хлопчатника экстракт**
Грамицидин (I-10)	Грамицидин С, Грамицидиновая паста, Софрадекс
Грамицидин С	**Грамицидин**
Грамицидиновая паста	**Грамицидин**
Грандим	**Дифенгидрамин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 843

Гризеофульвин (I-9; II-24, 26)	Гризеофульвин-форте, Гризеофульвин, Гримексал, Гримелан
Гризеофульвин	**Гризеофульвин**
Гризеофульвин-форте	**Гризеофульвин**
Гримексал	**Гризеофульвин**
Гримелан	**Гризеофульвин**
Гриппферон	**Интерферон альфа**
Гросептол	**Ко-тримаксазол**
Дайвонекс	**Кальципотриол**
Дактарин	**Миконазол**
Даларгин	**Тирозин-аланин-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат**
Далацин	**Клиндамицин**
Далацин Ц	**Клиндамицин**
Далацин Ц фосфат	**Клиндамицин**
Дапсон (II-20)	Диафенилсульфон
Дафнеджин	**Циклопирокс**
Двасептол	**Ко-тримаксазол**
Деготь каменноугольный очищенный (I-11; II-30)	Фридерм деготь
Деготь/сера (II-26)	Серно-дегтярная мазь
Дезлоратадин (I-1; II-17, 23)	Эриус
Дезоксиметазон*	В РФ не зарегистрирован
Дезоксирибонуклеаза	Фермент, получаемый, из поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника крупного рогатого скота
Дейтифорин	**1-Норборнилэтиламина гидрохлорид**
Декамин	**Деквалиния хлорид**
Декарис	**Левамизол**
Деквалиния хлорид (I-9)	Декамин
Дексавен	**Дексаметазон**
Дексазон	**Дексаметазон**
Дексакорт	**Дексаметазон**
Дексамед	**Дексаметазон**
Дексаметазон (I-3, 7; II-17, 20, 21, 22, 23, 40)	Веро-Дексаметазон, Дексавен, Дексазон, Дексакорт, Дексамед, Дексаметазон-ЛЭНС, Дексаметазон-Ферейн, Дексаметазон, Дексаметазон Никомед, Дексаметазона фосфата динатриевая соль, Дексапос, Дексафар, Дексона-Д, Дексона, Детаметазон, Максидекс, Офтан Дексаметазон
Дексаметазон	**Дексаметазон**
Дексаметазон Никомед	**Дексаметазон**
Дексаметазона фосфата динатриевая соль	**Дексаметазон**
Дексаметазон-ЛЭНС	**Дексаметазон**
Дексаметазон-Ферейн	**Дексаметазон**
Дексапос	**Дексаметазон**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 844

Дексафар	**Дексаметазон**
Дексона	**Дексаметазон**
Дексона-Д	**Дексаметазон**
Декспантенол (I-13)	Бепантен, Д-Пантенол, Депантенол, Корнерегель, Пантенол-ратиофарм, Пантенол-спрей
Делагил	**Хлорохин**
Депантенол	**Декспантенол**
Депин-Е	**Нифедипин**
Депо-Медрол	**Метилпреднизолон**
Депротеинизированный диализат из крови молочных телят (II-25, 27)	Солкосерил
Дерматол	**Висмута субгаллат**
Дерматоловая мазь	**Висмута субгаллат**
Дермовейт	**Клобетазол**
Деситин	**Цинка оксид**
Детаметазон	**Дексаметазон**
Детский мотрин	**Ибупрофен**
Джозамицин (II-33, 34, 41)	Вильпрафен
Диафенилсульфон	**Дапсон**
Дигестал	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Дигестал форте	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Диазолин	**Мебгидролин**
Диалин	**Мебгидролин**
Диклизумаб*	В РФ не зарегистрирован
Диклобене	**Диклофенак**
Диклоберл №75	**Диклофенак**
Дикловит	**Диклофенак**
Диклоген	**Диклофенак**
Дикломакс	**Диклофенак**
Дикломакс-25	**Диклофенак**
Дикломакс-50	**Диклофенак**
Диклонак	**Диклофенак**
Диклонат П	**Диклофенак**
Диклонат П ретард 100	**Диклофенак**
Диклоран	**Диклофенак**
Диклоран СР	**Диклофенак**
Дикло-Ф	**Диклофенак**
Диклофенак (I-4; II-31)	Алмирал, Апо-Дикло, Артрозан, Веро-Диклофенак, Вольтарен, Вольтарен Акти, Вольтарен рапид, Вольтарен Эмульгель, Дикло-Ф, Диклобене, Диклоберл №75, Дикловит, Диклоген, Дикломакс-25, Дикломакс-50, Дикломакс, Диклонак, Диклонат П, Диклонат П ретард 100, Диклоран, Диклоран СР, Диклофенак-АКОС, Диклофенак-Акри, Диклофенак-Акри ретард, Диклофенак-Альтфарм, Диклофенак-МФФ, Диклофенак-Н.С., Диклофенак-Ратиофарм,

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 845

	Диклофенак-Тева, Диклофенак-ФПО, Диклофенак, Диклофенак натрий, Диклофенак натрия, Диклофенак ретард, Диклофенак Штада, Диклофенакол, Наклоф, Наклофен, Наклофен Дуо, Натрия диклофенак, Неодол, Ортофен, Ортофер, Раптен рапид, Ревмавек, Фелоран, Фламерил, Фламерил К, Фламерил Ретард, Этифенак, Юмеран
Диклофенак	**Диклофенак**
Диклофенак натрий	**Диклофенак**
Диклофенак натрия	**Диклофенак**
Диклофенак ретард	**Диклофенак**
Диклофенак Штада	**Диклофенак**
Диклофенак-АКОС	**Диклофенак**
Диклофенак-Акри	**Диклофенак**
Диклофенак-Акри ретард	**Диклофенак**
Диклофенак-Альтфарм	**Диклофенак**
Диклофенак-МФФ	**Диклофенак**
Диклофенак-Н.С.	**Диклофенак**
Диклофенакол	**Диклофенак**
Диклофенак-Ратиофарм	**Диклофенак**
Диклофенак-Тева	**Диклофенак**
Диклофенак-ФПО	**Диклофенак**
Димазол**	Регистрация в РФ аннулирована
Димедрол	**Дифенгидрамин**
Димедрол-Рос	**Дифенгидрамин**
Димедрол-УВИ	**Дифенгидрамин**
Димедрол-УФБ	**Дифенгидрамин**
Димексид	**Диметилсульфоксид**
Дименгидринат (I-1)	Драмина
Димеркапрол (II-21)	Р-Икс, Унитиол-Ферейн, Унитиол
Диметилсульфоксид (I-4; II-27)	Димексид
Диметинден (I-1)	Фенистил, Фенистил 24
Диметотиазин*	В РФ не зарегистрирован
Диоксометилтетрагидропиримидин (I-15)	Метилурацил, Метилурацил-АКОС, Метуракол
Диосмектит (II-23)	Смекта
Дип Рилиф	**Ибупрофен**
Дипразин	**Прометазин**
Дипрогент	**Гентамицин/бетаметазон**
Дипросалик	**Бетаметазон/салициловая кислота**
Дипроспан	**Бетаметазон**
Дисхлорфенирамин*	В РФ не зарегистрирован
Дитранол**	Регистрация в РФ аннулирована
Дифенгидрамин (I-1; II-17, 24)	Грандим, Димедрол-Рос, Димедрол-УФБ, Димедрол-УВИ, Димедрол, Псило-бальзам
Дифенилпиралин*	В РФ не зарегистрирован

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 846

Дифлазон	**Флуконазол**
Дифлукортолон*	В РФ не зарегистрирован
Дифлюкан	**Флуконазол**
Дифферин	**Адапален**
Дихлофос-Л	**Перметрин**
Д-Л Хлорамфеникол	**Хлорамфеникол**
ДЛ-Хлорамфеникол	**Хлорамфеникол**
Доксал	**Доксициклин**
Доксидар	**Доксициклин**
Доксиламин (I-1)	Донормил, Юнисом
Доксициклин (II-29, 32, 33, 34, 36, 41)	Апо-Докси, Вибрамицин, Доксал, Доксидар, Доксициклин-АКОС, Доксициклин, Доксициклин Штада, Доксициклина гидрохлорид, Медомицин, Юнидокс солютаб
Доксициклин	**Доксициклин**
Доксициклин Штада	**Доксициклин**
Доксициклина гидрохлорид	**Доксициклин**
Доксициклин-АКОС	**Доксициклин**
Доксолем	**Доксорубицин**
Доксорубифер	**Доксорубицин**
Доксорубицин (I-6; II-38)	Адрибластин, Доксолем, Доксорубифер, Доксорубицин, Доксорубицин-ЛЭНС, Доксорубицин-Тева, Доксорубицин-Ферейн, Доксорубицин-Эбеве, Доксорубицина гидрохлорид, Растоцин
Доксорубицин	**Доксорубицин**
Доксорубицина гидрохлорид	**Доксорубицин**
Доксорубицин-ЛЭНС	**Доксорубицин**
Доксорубицин-Тева	**Доксорубицин**
Доксорубицин-Ферейн	**Доксорубицин**
Доксорубицин-Эбеве	**Доксорубицин**
Долгит крем	**Ибупрофен**
Донормил	**Доксиламин**
Доппельгерц Витамин Е форте	**Витамин Е**
Д-Пантенол	**Декспантенол**
Драмина	**Дименгидринат**
Драполен	**Бензалкония хлорид/цетримид**
Задитен	**Кетотифен**
Заноцин	**Офлоксацин**
Заноцин ОД	**Офлоксацин**
Зексат Метотрексат	**Метотрексат**
Зетифен	**Кетотифен**
Зетсил	**Ампициллин**
Зинацеф	**Цефуроксим**
Зиннат	**Цефуроксим**
Зинцет	**Цетиризин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 847

Зиртек	**Цетиризин**
Зитол-спрей	**Перметрин**
Зитролид	**Азитромицин**
Зитроцин	**Азитромицин**
Зи-фактор	**Азитромицин**
Зовиракс	**Ацикловир**
Зодак	**Цетиризин**
Золин	**Цефазолин**
Золфин	**Цефазолин**
И.Г. Вена Н.И.В.	**Иммуноглобулин человеческий нормальный**
Ибритумомаб*	В РФ не зарегистрирован
Ибуклин	**Ибупрофен**
Ибупрофен (I-4; II-31)	Адвил, Болинет, Болинет Лингвал, Бонифен, Брустан, Бруфен ретард, Бурана, Детский мотрин, Дип Рилиф, Долгит крем, Ибуклин, Ибупрофен, Ибупрофен Никомед, Ибупрофен-АКОС, Ибупрофен-Н.С., Ибупрофен-Тева, Ибупрофен-Хемофарм, Ибутоп гель, Ибуфен, Новиган, Нурофен, Нурофен для детей, Нурофен плюс, Нурофен Стопколд, Нурофен УльтраКап, Солпафлекс
Ибупрофен	**Ибупрофен**
Ибупрофен Никомед	**Ибупрофен**
Ибупрофен-АКОС	**Ибупрофен**
Ибупрофен-Н.С.	**Ибупрофен**
Ибупрофен-Тева	**Ибупрофен**
Ибупрофен-Хемофарм	**Ибупрофен**
Ибутоп гель	**Ибупрофен**
Ибуфен	**Ибупрофен**
Идоксуридин (I-8)	Офтан Иду
Изоконазол (I-9; II-26, 41)	Гино-травоген овулум, Травоген
Изопимпинеллин/бергаптен/ксантотоксин (II-16, 19, 27, 30)	Аммифурин
Изопропилпсорален/изопропенилдигидропсорален (I-9)	Анмарин
Изотипендил*	В РФ не зарегистрирован
Изотретиноин (I-14; II-32, 33, 34)	13-цис-Ретиноевая кислота, Ретасол, Ретиноевая мазь, Роаккутан
Имбиогам	**Иммуноглобулин человеческий нормальный**
Имекс	**Тетрациклин**
Имидил	**Клотримазол**
Имиквимод*	В РФ не зарегистрирован
Иммуновенин	**Иммуноглобулин человеческий нормальный**
Иммуноглобулин антилейкоцитарный*	В РФ не зарегистрирован
Иммуноглобулин антитимоцитарный (I-7)	Антилимфолин, Антилимфолин Кэ, Антилимфолин Кр, АТГ-Фрезениус С, Атгам, Имуноглобулин антилимфоцитарный (АЛГ), Тимоглобулин

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 848

Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Иммуноглобулин человека нормальный (I-7)	Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой), Гамма Глобулин Хуман раствор 16%, И.Г. Вена Н.И.В., Имбиогам, Иммуновенин, Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения, Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий, Интраглобин, Октагам, Сандоглобулин, Хумаглобин
Иммуноглобулин человека нормальный	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Имуноглобулин антилимфоцитарный (АЛГ)	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
Имунофан	**Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин**
Имуран	**Азатиоприн**
Имуспорин	**Циклоспорин**
Индобене	**Индометацин**
Индовис ЕС	**Индометацин**
Индометацин (I-4; II-31)	Апо-Индометацин, Веро-Индометацин, Индобене, Индовис ЕС, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез, Индометацин-Ратиофарм, Индометацин, Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин Врамед, Индометацин Севтополис, Индометацин Софарма, Индомин, Индопан, Индотард, Метиндол, Метиндол ретард
Индометацин	**Индометацин**
Индометацин 100 Берлин-Хеми	**Индометацин**
Индометацин Врамед	**Индометацин**
Индометацин Севтополис	**Индометацин**
Индометацин Софарма	**Индометацин**
Индометацин-Акри	**Индометацин**
Индометацин-Биосинтез	**Индометацин**
Индометацин-Ратиофарм	**Индометацин**
Индомин	**Индометацин**
Индопан	**Индометацин**
Индотард	**Индометацин**
Интал	**Кромоглициевая кислота**
Интераль	**Интерферон альфа-2а**
Интерлейкин-1b (I-7)	Беталейкин
Интерлейкин-2 (I-7)	Ронколейкин
Интерлок	**Интерферон альфа**
Интерферон альфа (I-7; II-38, 40)	Альфаферон, Гриппферон, Интерлок, Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Интерферон человеческий лейкоцитарный,

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 849

	Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (полуфабрикат), Лейкинферон, Локферон, Реальдирон
Интерферон альфа-2а (I-7; II-38, 39)	Интераль, Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий, Интерферон рекомбинантный человеческий для инъекций сухой (Реколин), Интерферона альфа-2 рекомбинантного мазь на гидрогелевой основе, Инфагель, Реаферон-ЕС-Липинт, Реаферон-ЕС, Реаферон для инъекций сухой, Роферон-А
Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий	**Интерферон альфа- 2а**
Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий	**Интерферон альфа-2b**
Интерферон альфа-2b (I-7; II-40)	Виферон-мазь, Виферон, Виферон (Интерферон человеческий рекомбинантный А-2 в свечах), Интерферон альфа-2 рекомбинантный человеческий, Интрон А, Реальдирон, Эберон альфа Р
Интерферон альфа-n1 (I-7)	Вэллферон
Интерферон бета**	Регистрация в РФ аннулирована
Интерферон бета-1а (I-7)	Авонекс, Ребиф, Ребиф 22
Интерферон бета-1b (I-7)	Бетаферон
Интерферон гамма*	В РФ не зарегистрирован
Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий	**Интерферон альфа**
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	**Интерферон альфа**
Интерферон рекомбинантный человеческий для инъекций сухой (Реколин)	**Интерферон альфа-2а**
Интерферон человеческий лейкоцитарный	**Интерферон альфа**
Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (полуфабрикат)	**Интерферон альфа**
Интерферона альфа-2 рекомбинантного мазь на гидрогелевой основе	**Интерферон альфа-2а**
Интраглобин	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Интразолин	**Цефазолин**
Интрон А	**Интерферон альфа-2b**
Инфагель	**Интерферон альфа-2а**
Инфликсимаб (I-7)	Ремикейд
Ипентал	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Ирунин	**Итраконазол**
Итакс	**Фенотрин**
Итразол	**Итраконазол**
Итраконазол (I-9; II-26, 41)	Ирунин, Итразол, Итраконазол пеллеты, Итрамикол, Орунгал, Орунгамин, Орунит, Румикоз
Итраконазол пеллеты	**Итраконазол**
Итрамикол	**Итраконазол**
Ифенек	**Эконазол**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 850

Ифизол	**Цефазолин**
Ифирал	**Кромоглициевая кислота**
Ифицеф	**Цефтриаксон**
Ифиципро	**Ципрофлоксацин**
Ихтаммол (I-15; II-26, 29)	Ихтиол, Ихтиоловая мазь, Ихтиола раствор в глицерине 10%
Ихтиол	**Ихтаммол**
Ихтиола раствор в глицерине 10%	**Ихтаммол**
Ихтиоловая мазь	**Ихтаммол**
Йенамазол 100	**Клотримазол**
Йод (I-9, 11; II-26)	Йода раствор спиртовой 5%
Йода раствор спиртовой 5%	**Йод**
Йодид 100	**Калия йодид**
Йодид 200	**Калия йодид**
Йодовидон	**Повидон-йод**
Йодоксид	**Повидон-йод**
Йодостин	**Калия йодид**
Йодофлекс	**Повидон-йод**
Калия йодид (I-9)	Йодид 100, Йодид 200, Йодостин, Калия йодид 200 Берлин-Хеми
Калия йодид 200 Берлин-Хеми	**Калия йодид**
Калия перманганат (I-11; II-26, 29)	Калия перманганат
Калия перманганат	**Калия перманганат**
Кальцигард Ретард	**Нифедипин**
Кальципотриол (II-30)	Дайвонекс
Кальция D-пантотенат	**Кальция пантотенат**
Кальция глюконат (I-2; II-23, 24, 26, 30, 36)	Кальция глюконат-Н.С.
Кальция глюконат-Н.С.	**Кальция глюконат**
Кальция пантотенат (II-26, 36)	Кальция D-пантотенат
Кальция хлорид (I-2; II-23, 24)	Кальция хлорид кристаллический
Кальция хлорид кристаллический	**Кальция хлорид**
Кандибене	**Клотримазол**
Кандид	**Клотримазол**
Кандид В6	**Клотримазол**
Кандизол	**Клотримазол**
Канестен	**Клотримазол**
Канизон	**Клотримазол**
Канон Плюс	**Перметрин**
Кансидас	**Каспофунгин**
Карбактин	**Активированный уголь**
Карбиноксамин**	Регистрация в РФ аннулирована
Карболонг	**Активированный уголь**
Карбофос 50% к.э.	**Малатион**
Карсил	**Силибинин**
Каспофунгин (I-9)	Кансидас

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 851

Катризол	**Клотримазол**
Квинтор	**Ципрофлоксацин**
Квинтор-250	**Ципрофлоксацин**
Квинтор-500	**Ципрофлоксацин**
Кеналог	**Триамцинолон**
Кеналог 40	**Триамцинолон**
Кестин	**Эбастин**
Кетоконазол (I-9; II-26, 30, 32)	Бризорал, Ветозорал, Кетоконазол-ФПО, Ливарол, Микозорал, Низорал, Ороназол, Перхотал
Кетоконазол-ФПО	**Кетоконазол**
Кето Плюс	**Пиритион цинк/кетоконазол**
Кетопрофен (I-4; II-31)	Артрозилен, Быструмгель, Кетопрофен-Врамед, Кнавон ОКИ, Фастум гель, Феброфид, Флексен
Кетопрофен-Врамед	**Кетопрофен**
Кетотифен (I-2; II-17, 24)	Айрифен, Астафен, Задитен, Зетифен, Кетотифен Штада, Кетотифена фумарат, Привент
Кетотифен Штада	**Кетотифен**
Кетотифена фумарат	**Кетотифен**
Кетоцеф	**Цефуроксим**
Кефзол	**Цефазолин**
Кирин	**Спектиномицин**
Кислота аскорбиновая	**Аскорбиновая кислота**
Кислота аскорбиновая (витамин С)	**Аскорбиновая кислота**
Кислота никотиновая	**Никотиновая кислота**
Кислота никотиновая-Дарница	**Никотиновая кислота**
Кислота п-аминобензойная	**Аминобензойная кислота**
Клабакс	**Кларитромицин**
Клавористин	**Лоратадин**
Клаллергин	**Лоратадин**
Кларбакт	**Кларитромицин**
Кларготил	**Лоратадин**
Кларидол	**Лоратадин**
Кларисенс	**Лоратадин**
Кларитин	**Лоратадин**
Кларитромицин (II-33, 41)	Биноклар, Веро-Кларитромицин, Клабакс, Кларбакт, Кларицин, Клацид, Клацид СР, Клеримед, Фромилид
Кларифер	**Лоратадин**
Кларицин	**Кларитромицин**
Кларотадин	**Лоратадин**
Кларфаст	**Лоратадин**
Клафоран	**Цефотаксим**
Клацид	**Кларитромицин**
Клацид СР	**Кларитромицин**
Клемастин (I-1; II-17, 23, 24, 30)	Бравегил, Клемастина фумарат, Ривтагил, Тавегил

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 852

Клемастина фумарат	**Клемастин**
Клеримед	**Кларитромицин**
Клиндамицин (I-10; II-32, 33, 41)	Далацин, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Клиндамицин, Клиндамицина фосфат, Клиндафер, Клиндацин
Клиндамицин	**Клиндамицин**
Клиндамицина фосфат	**Клиндамицин**
Клиндафер	**Клиндамицин**
Клиндацин	**Клиндамицин**
Клион	**Метронидазол**
Клобетазол (I-3, 7; II-27, 30, 36, 39)	Дермовейт
Кломазол	**Клотримазол**
Клотримазол (I-9; II-26, 32, 41)	Амиклон, Антифунгол, Имидил, Йенамазол 100, Кандибене, Кандид, Кандид В6, Кандизол, Канестен, Канизон, Катризол, Кломазол, Клотримазол-Акри, Клотримафарм, Менстан, Фактодин
Клотримазол-Акри	**Клотримазол**
Клотримафарм	**Клотримазол**
Кнавон ОКИ	**Кетопрофен**
Колд-Из	**Цинка глюконат**
Колекальциферол (I-13)	Аквадетрим, Вигантол, Видеин 3, Витамин Д3 1,0 млн МЕ/г, Холекальциферокапс
Колломак	**Салициловая кислота**
Кондилин	**Подофиллотоксин**
Консупрен	**Циклоспорин**
Кордафен	**Нифедипин**
Кордафлекс	**Нифедипин**
Кордипин	**Нифедипин**
Кордипин ХЛ	**Нифедипин**
Кордипин ретард	**Нифедипин**
Коринфар	**Нифедипин**
Коринфар ретард	**Нифедипин**
Кормагнезин	**Магния сульфат**
Корнерегель	**Декспантенол**
Кортеф	**Гидрокортизон**
Ко-тримаксазол (II-34, 41)	Бактрим, Бактрим форте, Берлоцид 480, Би-Септин, Бикотрим, Бисептин, Бисептол, Бифесептол, Гросептол, Двасептол, Ко-тримаксазол-ICN, Ко-тримаксазол-Акри, Ко-тримаксазол-Биосинтез, Ко-тримаксазол-СТИ, Ко-тримаксазол-Тева форте, Ко-тримаксазол-ФПО, Котримаксазол-Ватхэм, Котримол, Котрифарм 480, Ориприм, Ранкотрим, Септрин, Суметролим, Циплин
Ко-тримаксазол-ICN	**Ко-тримаксазол**
Ко-тримаксазол-Акри	**Ко-тримаксазол**
Ко-тримаксазол-Биосинтез	**Ко-тримаксазол**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 853

Котримаксазол-Ватхэм	**Ко-тримаксазол**
Ко-тримаксазол-СТИ	**Ко-тримаксазол**
Ко-тримаксазол-Тева форте	**Ко-тримаксазол**
Ко-тримаксазол-ФПО	**Ко-тримаксазол**
Котримол	**Ко-тримаксазол**
Котрифарм 480	**Ко-тримаксазол**
Креон	**Панкреатин**
Кризанол	**Ауротиопрол**
КромоГЕКСАЛ	**Кромоглициевая кислота**
Кромоглин	**Кромоглициевая кислота**
Кромоглициевая кислота (I-2)	Интал, Кромосол, Стадаглицин, Ифирал, Кузикром, Хай-Кром, КромоГЕКСАЛ, Лекролин, Кромоглин, Налкром
Кромосол	**Кромоглициевая кислота**
Кротамитон**	Регистрация в РФ аннулирована
Ксантинола никотинат (II-21, 25, 27)	Ксантинола никотинат-УБФ, Ксантинола никотинат-Н.С., Ксатинат
Ксантинола никотинат-Н.С.	**Ксантинола никотинат**
Ксантинола никотинат-УБФ	**Ксантинола никотинат**
Ксатинат	**Ксантинола никотинат**
Ксенаквин	**Ломефлоксацин**
Ксероформ	**Висмута трибромфенолят основной**
Кузикром	**Кромоглициевая кислота**
Купренил	**Пеницилламин**
Куриозин	**Цинка гиалуронат**
Кутивейт	**Флутиказон**
Лавомакс	**Тилорон**
Ламизил	**Тербинафин**
Ламизил Дермгель	**Тербинафин**
Латикорт	**Гидрокортизон**
Лахема	**Метотрексат**
Левамизол (I-7; II-19)	Декарис, Левамизола гидрохлорид
Левамизола гидрохлорид	**Левамизол**
Левовинизоль	**Хлорамфеникол**
Левомицетин	**Хлорамфеникол**
Левомицетина натрия сукцинат	**Хлорамфеникол**
Левомицетина стеарат	**Хлорамфеникол**
Левомицетина сукцинат растворимый	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-АКОС	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-Акри линимент	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-КМП	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-Русфар	**Хлорамфеникол**
Левомицетин-УБФ	**Хлорамфеникол**
Леворидон	**Леворин**
Леворин (I-9, 10)	Леворидон, Левориновая мазь 500 000 ЕД/г

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 854

Левориновая мазь 500 000 ЕД/г	**Леворин**
Левофлоксацин (II-36)	Таваник
Легалон	**Силибинин**
Лейкинферон	**Интерферон альфа**
Лекролин	**Кромоглициевая кислота**
Лендацин	**Цефтриаксон**
Леспедезы копеечниковой экстракт (I-8)	Хелепин
Летизен	**Цетиризин**
Ливарол	**Кетоконазол**
Лигнин гидролизный (I-2; II-23)	Лигносорб, Полифан, Полифепан, Фильтрум-СТИ, Энтегнин
Лигносорб	**Лигнин гидролизный**
Лидаза	**Гиалуронидаза**
Лизолин	**Цефазолин**
Ликопид	**Глюкозаминилмурамилдипептид**
Линдан*	В РФ не зарегистрирован
Линкомицин (I-10; II-29, 33, 34, 36)	Линкомицина гидрохлорид, Линкомицин-АКОС, Линкоцин, Медоглицин
Линкомицина гидрохлорид	**Линкомицин**
Линкомицин-АКОС	**Линкомицин**
Линкоцин	**Линкомицин**
Липрохин	**Ципрофлоксацин**
Лираза	**Гиалуронидаза**
Лифаксон	**Цефтриаксон**
Лифузоль	**Нитрофурал**
Ловир	**Ацикловир**
Локакортен	**Флуметазон**
Локацид	**Третиноин**
Локоид	**Гидрокортизона 17-бутират**
Локферон	**Интерферон альфа**
Ломилан	**Лоратадин**
Лорагексал	**Лоратадин**
Лорадин	**Лоратадин**
Лораксон	**Цефтриаксон**
Лоратадин (I-1; II-17, 23, 24, 36)	Веро-Лоратадин, Клавористин, Клаллергин, Кларготил, Кларидол, Кларисенс, Кларитин, Кларифер, Кларотадин, Кларфаст, Ломилан, Лорагексал, Лорадин, Лоратадин 10-СЛ, Лоратин, Лорид, Лоридин, Тирлор, Эролин
Лоратадин 10-СЛ	**Лоратадин**
Лоратин	**Лоратадин**
Лорид	**Лоратадин**
Лоридин	**Лоратадин**
Лоринден А	**Флуметазон/салициловая кислота**
Лоцерил	**Аморолфин**
Мабтера	**Ритуксимаб**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 855

Магния сульфат (II-24, 30)	Кормагнезин, Магния сульфат-Дарница, Магния сульфат-Н.С.
Магния сульфат-Дарница	**Магния сульфат**
Магния сульфат-Н.С.	**Магния сульфат**
Мазипредон (II-26)	Преднизолон для инъекций
Максидекс	**Дексаметазон**
Малатион (I-12)	Атлант 50% к.э., Карбофос 50% к.э., Педилин
Малатион/перметрин/пиперонила бутоксид (I-12; II-28)	Пара-плюс
Мафенид (I-10)	Мафенида ацетата мазь 10%
Мафенида ацетата мазь 10%	**Мафенид**
Мебгидролин (I-1; II-17, 23, 24, 26, 30, 36)	Диазолин, Диалин, Мебгидролина нафталин-1,5-дисульфонат
Мебгидролина нафталин-1,5-дисульфонат	**Мебгидролин**
Мегион	**Цефтриаксон**
Мегосин	**1,1',6,6-Тетраокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диок-со-8,8'-диметилиминоэтансульфокислоты динатриевая соль-2,2'-ди-нафталина**
Медазепам (II-24)	Мезепам, Рудотель
Медаксон	**Цефтриаксон**
Меди сульфат (II-19)	Меди сульфат
Меди сульфат	**Меди сульфат**
Медифокс	**Перметрин**
Медифокс-супер	**Перметрин**
Медовир	**Ацикловир**
Медоглицин	**Линкомицин**
Медоклав	**Амоксициллин/клавуланат**
Медомицин	**Доксициклин**
Медопред	**Преднизолон**
Медофлоран	**Тербинафин**
Медофлюкон	**Флуконазол**
Медоциприн	**Ципрофлоксацин**
Медрол	**Метилпреднизолон**
Мезепам	**Медазепам**
Мезим форте	**Панкреатин**
Меклозин (I-1)	Бонин
Меклоциклин*	В РФ не зарегистрирован
Мелбек	**Мелоксикам**
Мелбек форте	**Мелоксикам**
Мелокс	**Мелоксикам**
Мелоксикам (I-4; II-31)	Мелбек, Мелбек форте, Мелокс, Мовалис
Менстан	**Клотримазол**
Меркаптопурин (II-38)	Пури-нетол
Месалазин (I-5)	Салазопиридазин
Метерамин*	В РФ не зарегистрирован

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 856

Метиламид этилимидазолдикарбонат (II-17)	Этимизол
Метилглукамина акридонацетат (I-7)	Циклоферон
Метиленовый синий	**Метилтиониния хлорид**
Метилпреднизолон (I-3, 7; II-20, 22, 36)	Депо-Медрол, Медрол, Метилпреднизолон Софарма, Метипред, Солу-Медрол
Метилпреднизолон Софарма	**Метилпреднизолон**
Метилпреднизолона ацепонат (II-17, 27)	Адвантан
Метилрозанилиния хлорид**	Регистрация в РФ аннулирована
Метилтиониния хлорид (I-9, 11; II-17, 20, 29)	Метиленовый синий
Метилурацил	**Диоксометилтетрагидропиримидин**
Метилурацил-АКОС	**Диоксометилтетрагидропиримидин**
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый спирт (I-7, 8)	Арбидол, Арбидол-ЛЭНС
Метиндол	**Индометацин**
Метиндол ретард	**Индометацин**
Метипред	**Метилпреднизолон**
Метисазон	**Тиосемикарбазон N-метилизатина**
Метоксален**	Регистрация в РФ аннулирована
Метотрексат (I-6, 7; II-22, 24, 30, 31, 38)	Веро-Метотрексат, Зексат Метотрексат, Лахема, Метотрексат-ЛЭНС, Метотрексат-Тева, Метотрексат-Эбеве, Метотрексат натрия, Триксилем
Метотрексат натрия	**Метотрексат**
Метотрексат-ЛЭНС	**Метотрексат**
Метотрексат-Тева	**Метотрексат**
Метотрексат-Эбеве	**Метотрексат**
Метрогил	**Метронидазол**
Метрозол	**Метронидазол**
Метролакэр	**Метронидазол**
Метрон	**Метронидазол**
Метронидазол (II-24, 33, 34, 41)	Акваметро, Апо-Метронидазол, Клион, Метрогил, Метрозол, Метролакэр, Метрон, Метронидазол в/в Браун, Метронидазол Ватхэм, Метронидазол Никомед, Метронидазол-АКОС, Метронидазол-Рос, Метронидазол-русфар, Метронидазол-ТАТ, Метронидазол-Тева, Метронидазол-Фаркос, Розамет, Розекс, Трихазол, Трихоброл, Трихопол, Флагил, Эфлоран
Метронидазол в/в Браун	**Метронидазол**
Метронидазол Ватхэм	**Метронидазол**
Метронидазол Никомед	**Метронидазол**
Метронидазол-АКОС	**Метронидазол**
Метронидазол-Рос	**Метронидазол**
Метронидазол-русфар	**Метронидазол**
Метронидазол-ТАТ	**Метронидазол**
Метронидазол-Тева	**Метронидазол**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 857

Метронидазол-Фаркос	**Метронидазол**
Метуракол	**Диоксометилтетрагидропиримидин**
Мефенамовая кислота**	Регистрация в РФ аннулирована
Миелопид	**Экстракт полипептидов из культуры клеток костного мозга млекопитающих**
Мизоластин*	В РФ не зарегистрирован
Микогептин	**7-Дигидро-5-дегидрокандидин**
Микозон	**Миконазол**
Микозорал	**Кетоконазол**
Микомакс	**Флуконазол**
Миконазол (I-9; II-26)	Гинезол 7, Гино-Дактарин, Дактарин, Микозон
Микосист	**Флуконазол**
Микоспор	**Бифоназол**
Микотербин	**Тербинафин**
Микофлюкан	**Флуконазол**
Микросорб-П	**Активированный уголь**
Микросорб-П активированного угля паста	**Активированный уголь**
Микрофлокс	**Ципрофлоксацин**
Микроцел	**Целлюлоза микрокристаллическая**
Миноксидил (II-16)	Алопекси, Регейн
Миокризин*	В РФ не зарегистрирован
Мирамистин	**Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат**
Мирант	**Натрия тетраборат**
Мифунгар крем	**Оксиконазол**
Мовалис	**Мелоксикам**
Мозолин	**Салициловая кислота/сера**
Мозольный пластырь	**Салициловая кислота/сера**
Молемор	**Перметрин**
Мометазон (I-3, 7; II-17, 27, 30, 36, 38)	Назонекс, Элоком
Мометазон/салициловая кислота (I-3, 7; II-17, 30)	Элоком С
Монобензиловый эфир гидрохинона (I-15)	Монобензон
Монобензон	**Монобензиловый эфир гидрохинона**
Мочевина (II-26)	Мочевина для инъекций
Мочевина для инъекций	**Мочевина**
Мочевины пероксид (II-18, 24, 25, 37)	Гидроперит
Мупироцин (I-10; II-17, 36)	Бактробан
Муромонаб CD-3**	Регистрация в РФ аннулирована
Назакорт	**Триамцинолон**
Назонекс	**Мометазон**
Найз	**Нимесулид**
Наклоф	**Диклофенак**
Наклофен	**Диклофенак**
Наклофен Дуо	**Диклофенак**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 858

Налгезин	**Напроксен**
Налгезин форте	**Напроксен**
Налкром	**Кромоглициевая кислота**
Напроксен (I-4; II-31)	Алив, Налгезин, Налгезин форте, Напроксен, Напроксен-Акри, Напроксен-ICN
Напроксен	**Напроксен**
Напроксен-ICN	**Напроксен**
Напроксен-Акри	**Напроксен**
Натамицин (I-9; II-41)	Пимафуцин
Натамицин/неомицин/гидрокортизон (I-9; II-17, 26)	Пимафукорт
Натрия ауротиомалат**	Регистрация в РФ аннулирована
Натрия диклофенак	**Диклофенак**
Натрия рибонуклеат (I-7)	Ридостин
Натрия тетраборат (I-9)	Мирант, Натрия тетраборат
Натрия тетраборат	**Натрия тетраборат**
Натрия тиосульфат (I-2, 12; II-17, 23, 24, 26, 30)	Натрия тиосульфат
Натрия тиосульфат	**Натрия тиосульфат**
Натрия хлорид (II-17, 23, 24)	Натрия хлорид, Натрия хлорид-Дарница, Натрия хлорид-Сендересис, Натрия хлорид Биеффе, Натрия хлорид-Синко, Натрия хлорид марки «Фармакопейный», Натрия хлорид марки «ХЧ», Салин, Хлорид натрия 0,9%
Натрия хлорид	**Натрия хлорид**
Натрия хлорид Биеффе	**Натрия хлорид**
Натрия хлорид марки «Фармакопейный»	**Натрия хлорид**
Натрия хлорид марки «ХЧ»	**Натрия хлорид**
Натрия хлорид-Дарница	**Натрия хлорид**
Натрия хлорид-Сендересис	**Натрия хлорид**
Натрия хлорид-Синко	**Натрия хлорид**
Натуркарсевт	**Силибинин**
Нафтадерм	**Нафталанская нефть**
Нафталанская нефть (I-11; II-17, 30)	Нафтадерм
Нафтифин (I-9; II-26)	Экзодерил
Нацеф	**Цефазолин**
Неовир	**Оксодигидроакридинилацетат натрия**
Неодол	**Диклофенак**
Неомицин (I-10; II-36)	Неомицин-Ферейн, Неомициновая мазь
Неомициновая мазь	**Неомицин**
Неомицин-Ферейн	**Неомицин**
Нео-Пинамин	**Тетраметрин**
Неотигазон	**Ацитретин**
Неофунгин	**Ундециленовая кислота**
Нидаза-ИмБио	**Гиалуронидаза**
Низорал	**Кетоконазол**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 859

Никардия	**Нифедипин**
Никардия СД ретард	**Нифедипин**
Никотинамид (I-13)	Никотинамид, Никотинамид-Н.С.
Никотинамид	**Никотинамид**
Никотинамид-Н.С.	**Никотинамид**
Никотиновая кислота (I-13; II-16, 18, 25)	Кислота никотиновая, Кислота никотиновая-Дарница, Никотиновая кислота, Никотиновая кислота МС, Эндурацин
Никотиновая кислота	**Никотиновая кислота**
Никотиновая кислота МС	**Никотиновая кислота**
Никс	**Перметрин**
Нимегесик	**Нимесулид**
Нимесил	**Нимесулид**
Нимесулид (II-31)	Апонил, Ауроним, Найз, Нимегесик, Нимесил, Нимика, Нимулид, Пролид, Флолид
Нимика	**Нимесулид**
Нимулид	**Нимесулид**
Нистатин (I-9, 10)	Нистатин
Нистатин	**Нистатин**
Нитразепам (II-17)	Нитразепам, Нитросан, Радедорм 5, Эуноктин
Нитразепам	**Нитразепам**
Нитроксолин (II-41)	5-Нитрокс, 5-НОК, Нитроксолин, Нитроксолин-АКОС, Нитроксолин-УБФ
Нитроксолин	**Нитроксолин**
Нитроксолин-АКОС	**Нитроксолин**
Нитроксолин-УБФ	**Нитроксолин**
Нитросан	**Нитразепам**
Нитрофурал (II-26)	Лифузоль, Фурацилин-АКОС, Фурацилин, Фуропласт (с Перхлорвинилом)
Нифегексал	**Нифедипин**
Нифедикап	**Нифедипин**
Нифедипин (II-27, 39)	Адалат, Адалат СЛ, Веро-Нифедипин, Депин-Е, Кальцигард Ретард, Кордафен, Кордафлекс, Кордипин, Кордипин ХЛ, Кордипин ретард, Коринфар, Коринфар ретард, Никардия, Никардия СД ретард, Нифегексал, Нифедикап, Нифедипин, Нифедипин-МИК, Нифедипин-ратиофарм, Нифедипин-Фаркос, Нифедипин-ФПО, Нифекард ХЛ, Нифелат, Осмо-Адалат, Фенамон, Фенигидин
Нифедипин	**Нифедипин**
Нифедипин-МИК	**Нифедипин**
Нифедипин-ратиофарм	**Нифедипин**
Нифедипин-Фаркос	**Нифедипин**
Нифедипин-ФПО	**Нифедипин**
Нифекард ХЛ	**Нифедипин**
Нифелат	**Нифедипин**
Новиган	**Ибупрофен**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 860

Новосеф	**Цефтриаксон**
Нозепам	**Оксазепам**
Норастемизол*	В РФ не зарегистрирован
Нурофен	**Ибупрофен**
Нурофен для детей	**Ибупрофен**
Нурофен плюс	**Ибупрофен**
Нурофен Стопколд	**Ибупрофен**
Нурофен УльтраКап	**Ибупрофен**
Нью-аспер	**Ацетилсалициловая кислота**
НЮ-силз 75 кардио-аспирин	**Ацетилсалициловая кислота**
Оксазепам (II-17)	Апо-Оксазепам, Нозепам, Оксазепам, Оксазепам-Ферейн, Тазепам
Оксазепам	**Оксазепам**
Оксазепам-Ферейн	**Оксазепам**
Оксатомид**	Регистрация в РФ аннулирована
Оксациллин (II-29, 41)	Оксациллин, Оксациллин-АКОС, Оксациллин-ТАТ, Оксациллин-Ферейн, Оксациллина натриевая соль
Оксациллин	**Оксациллин**
Оксациллина натриевая соль	**Оксациллин**
Оксациллин-АКОС	**Оксациллин**
Оксациллин-ТАТ	**Оксациллин**
Оксациллин-Ферейн	**Оксациллин**
Оксизон	**Окситетрациклин/гидрокортизон**
Оксиконазол (I-9; II-26)	Мифунгар крем
Оксикорт	**Окситетрациклин/гидрокортизон**
Оксилизин	**Водорода пероксид**
Окситетрациклин (II-33)	Окситетрациклина гидрохлорид, Окситетрациклина дигидрат
Окситетрациклин/гидрокортизон (II-17, 24, 36)	Гиоксизон, Оксизон, Оксикорт
Окситетрациклина гидрохлорид	**Окситетрациклин**
Окситетрациклина дигидрат	**Окситетрациклин**
Оксодигидроакридинилацетат натрия (I-7)	Неовир
Оксолин	**Тетраоксотетрагидронафталин**
Оксомемазин*	В РФ не зарегистрирован
Октагам	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Октасепт	**Повидон-йод**
Октилциклопропанкарбоновая кислота (I-9)	Октицил, Октициловая мазь
Октицил	**Октилциклопропанкарбоновая кислота**
Октициловая мазь	**Октилциклопропанкарбоновая кислота**
Олеандомицин (I-10; II-29)	Олеандомицина фосфат
Олеандомицина фосфат	**Олеандомицин**
Олимемазин*	В РФ не зарегистрирован
Онихон	**Тербинафин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 861

Оризолин	**Цефазолин**
Ориприм	**Ко-тримаксазол**
Орнидазол (II-33, 41)	Гайро, Тиберал
Ороназол	**Кетоконазол**
Ортофен	**Диклофенак**
Ортофер	**Диклофенак**
Орунгал	**Итраконазол**
Орунгамин	**Итраконазол**
Орунит	**Итраконазол**
Осмо-Адалат	**Нифедипин**
Оспамокс	**Амоксициллин**
Офло	**Офлоксацин**
Офлоксацин (II-29, 36, 41)	Веро-Офлоксацин, Заноцин, Заноцин ОД, Офло, Офлоксацин, Офлоксацин-ICN, Офлоксацин-АКОС, Офлоксацин-ФПО, Офлоксин 200, Офломак, Таривид, Тариферид, Тарицин
Офлоксацин	**Офлоксацин**
Офлоксацин-ICN	**Офлоксацин**
Офлоксацин-АКОС	**Офлоксацин**
Офлоксацин-ФПО	**Офлоксацин**
Офлоксин 200	**Офлоксацин**
Офломак	**Офлоксацин**
Офрамакс	**Цефтриаксон**
Офтан Дексаметазон	**Дексаметазон**
Офтан Иду	**Идоксуридин**
Паливизумаб*	В РФ не зарегистрирован
Панзим форте	**Панкреатин**
Панзинорм форте-Н	**Панкреатин**
Панимун Биорал	**Циклоспорин**
Панкреазим	**Панкреатин**
Панкреатин (II-17, 19)	Вестал, Креон, Мезим форте, Панзим форте, Панзинорм форте-Н, Панкреазим, Панкреатин, Панкреатин-ICN, Панкренорм, Панцитрат, Пензитал
Панкреатин	**Панкреатин**
Панкреатин-ICN	**Панкреатин**
Панкреатин/желчи компоненты/ гемицеллюлаза (II-17)	Дигестал, Дигестал форте, Ипентал, Ферестал, Фестал Форте, Энзим, Энзистал
Панкренорм	**Панкреатин**
Пантенол-ратиофарм	**Декспантенол**
Пантенол-спрей	**Декспантенол**
Панцитрат	**Панкреатин**
Пара-дигидроксибензол	**Гидрохинон**
Паразидоз	**Фенотрин**
Пара-плюс	**Малатион/перметрин/пиперонила бутоксид**
Паркон	**Водорода пероксид**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 862

Парлазин	**Цетиризин**
ПВП-Йод	**Повидон-йод**
Певарил	**Эконазол**
Педилин	**Малатион**
Пензитал	**Панкреатин**
Пеницилламин (I-5; II-27)	Купренил, Пеницилламин
Пеницилламин	**Пеницилламин**
Пенициллин G натриевая соль	**Бензилпенициллин**
Пентаглобин	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Пентилин	**Пентоксифиллин**
Пентилин форте	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин (II-16, 21, 25, 27)	Агапурин, Агапурин 600 ретард, Агапурин ретард, Арбифлекс-100, Арбифлекс-400, Вазонит, Пентилин, Пентилин форте, Пентоксифиллин, Пентоксифиллин-ICN, Пентоксифиллин-Акри, Пентоксифиллин-Дарница, Пентоксифиллин-МИК, Пентоксифиллин-Тева, Пентоксифиллин-Фаркос, Пентоксифиллин-ФПО, Пентомер, Треннпентал, Трентал, Трентал 400, Флекситал
Пентоксифиллин	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-ICN	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-Акри	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-Дарница	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-МИК	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-Тева	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-Фаркос	**Пентоксифиллин**
Пентоксифиллин-ФПО	**Пентоксифиллин**
Пентомер	**Пентоксифиллин**
Пенцикловир (I-8)	Вектавир
Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота (I-7; II-29)	Т-активин, Тималин, Тимозин, Тимулин, Тимусамин
Первит 25% к.е.	**Перметрин**
Перекись водорода	**Водорода пероксид**
Перитол	**Ципрогептадин**
Перметрин (I-12; II-28, 35)	Акромед, Амизоль, Антисект, Арзоль-Л, Армоль, Веда-2, Гаврош-шампунь, Дихлофос-Л, Зитол-спрей, Канон Плюс, Медифокс-супер, Медифокс, Молемор, Никс, Первит 25% к.е., Рейд Антимоль аэрозоль, Салюцид
Пероксид водорода А 35	**Водорода пероксид**
Пероксид водорода Т 59	**Водорода пероксид**
Перхотал	**Кетоконазол**
Пимафукорт	**Натамицин/неомицин/гидрокортизон**
Пимафуцин	**Натамицин**
Пимекролимус (II-17)	Элидел
Пиолизин (II-34)	Пиолизин
Пиолизин	**Пиолизин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 863

Пиперонила бутоксид*	В РФ не зарегистрирован
Пипользин	**Прометазин**
Пипольфен	**Прометазин**
Пираламин*	В РФ не зарегистрирован
Пиретрума экстракт/пиперонила бутоксид (I-12; II-28)	Спрей-пакс
Пиридоксин (I-2, 13; II-19)	Пиридоксин, Пиридоксин-Н.С., Пиридоксина гидрохлорид, Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6), Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.
Пиридоксин	**Пиридоксин**
Пиридоксина гидрохлорид	**Пиридоксин**
Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6)	**Пиридоксин**
Пиридоксина гидрохлорид-Н.С.	**Пиридоксин**
Пиридоксин-Н.С.	**Пиридоксин**
Пиритион цинк активированный (II-17, 30)	Скин-кап
Пиритион цинк активированный/ кетоконазол (II-30)	Кето Плюс
Пирокс	**Пироксикам**
Пироксикам (II-31)	Веро-Пироксикам, Пирокс, Пироксикам, Пироксикам 10 Лечива, Пироксикам 20 Лечива, Пироксикам Йенафарм, Пироксикам Штада, Пироксикам-Акри, Пироксикам-ратиофарм, Пироксикам-Тева, Пироксифер, Ревмадор, Фелдорал СЕДИКО, Финалгель, Хотемин, Эразон
Пироксикам	**Пироксикам**
Пироксикам 10 Лечива	**Пироксикам**
Пироксикам 20 Лечива	**Пироксикам**
Пироксикам Йенафарм	**Пироксикам**
Пироксикам Штада	**Пироксикам**
Пироксикам-Акри	**Пироксикам**
Пироксикам-ратиофарм	**Пироксикам**
Пироксикам-Тева	**Пироксикам**
Пироксифер	**Пироксикам**
Плаквенил	**Гидроксихлорохин**
Пливит С	**Аскорбиновая кислота**
Повидон	**Поливидон**
Повидон-йод (I-9, 11)	Аквазан, Бетадин, Вокадин, Йодовидон, Йодоксид, Йодофлекс, Октасепт, ПВП-Йод, Повидон-йод
Повидон-йод	**Повидон-йод**
Подофиллотоксин (II-24, 41)	Вартек крем, Кондилин
Полиаденилова кислота/уридиловая кислота (I-7)	Полудан
Поливидон (II-17, 23, 24)	Гемодез, Повидон
Полимиксин В (I-10)	Полимиксина В сульфат
Полимиксин М (I-10)	Полимиксина-М-сульфат, Полимиксиновая мазь
Полимиксина В сульфат	**Полимиксин В**
Полимиксина-М-сульфат	**Полимиксин М**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 864

Полимиксиновая мазь	**Полимиксин М**
Полиоксидоний (I-7; II-19)	Полиоксидоний
Полиоксидоний	**Полиоксидоний**
Полифан	**Лигнин гидролизный**
Полифепан	**Лигнин гидролизный**
Полудан	**Полиаденциловая кислота/уридиловая кислота**
Полькортолон	**Триамцинолон**
Празозин (II-39)	Празозин
Празозин	**Празозин**
Преднизол	**Преднизолон**
Преднизолон (I-3, 7; II-16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 34)	Медопред, Преднизол, Преднизолон, Преднизолон 5 мг Йенафарм, Преднизолон Никомед, Преднизолон-АКОС, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона натрия фосфат, Преднизолоновая мазь
Преднизолон	**Преднизолон**
Преднизолон 5 мг Йенафарм	**Преднизолон**
Преднизолон Никомед	**Преднизолон**
Преднизолона гемисукцинат	**Преднизолон**
Преднизолона натрия фосфат	**Преднизолон**
Преднизолон-АКОС	**Преднизолон**
Преднизолоновая мазь	**Преднизолон**
Предникарбат**	Регистрация в РФ аннулирована
Привент	**Кетотифен**
Провирсан	**Ацикловир**
Прокаин пенициллин G 3 мега	**Бензилпенициллин**
Проксим	**Цефуроксим**
Пролид	**Нимесулид**
Прометазин (I-1; II-24, 36)	Дипразин, Пипользин, Пипольфен
Проспидин	**Проспидия хлорид**
Проспидия хлорид (I-6; II-29, 38, 40)	Проспидин, Хлоксиперазин
Протекх	**Цефтриаксон**
Проципро	**Ципрофлоксацин**
Псило-бальзам	**Дифенгидрамин**
Пульмикорт	**Будесонид**
Пульмикорт турбухалер	**Будесонид**
Пури-нетол	**Меркаптопурин**
Радевит	**Ретинол/эргокальциферол/альфа-токоферол**
Радедорм 5	**Нитразепам**
Ранкотрим	**Ко-тримаксазол**
Раноксил	**Амоксициллин**
Рапамун	**Сиролимус**
Раптен рапид	**Диклофенак**
Растоцин	**Доксорубицин**
Реальдирон	**Интерферон альфа**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 865

Реаферон для инъекций сухой	**Интерферон альфа- 2а**
Реаферон-ЕС	**Интерферон альфа- 2а**
Реаферон-ЕС-Липинт	**Интерферон альфа- 2а**
Ребиф	**Интерферон бета-1а**
Ребиф 22	**Интерферон бета-1а**
Ревмавек	**Диклофенак**
Ревмадор	**Пироксикам**
Регейн	**Миноксидил**
Редецил	**Ретинол/метилурацил**
Резорцинол (I-11; II-33, 36)	Резорцин
Резорцин	**Резорцинол**
Рейд Антимоль аэрозоль	**Перметрин**
Ремикейд	**Инфликсимаб**
РеоПро	**Абциксимаб**
Ретарпен 1,2	**Бензантина бензилпенициллин**
Ретарпен 2,4	**Бензантина бензилпенициллин**
Ретасол	**Изотретиноин**
Ретин-А	**Третиноин**
Ретиноевая мазь	**Изотретиноин**
Ретинокапс	**Ретинол**
Ретинокапс А	**Ретинол**
Ретинол (I-14; II-18, 24, 25, 34, 37)	Видестим, Витамин А ацетат, Витамин А пальмитат, Ретинокапс, Ретинокапс А, Ретинола ацетат, Ретинола пальмитат
Ретинол/витамин Е (II-24)	Аевит
Ретинол/метилурацил (I-14; II-34)	Редецил
Ретинол/эргокальциферол/ альфа-токоферол (I-14; II-34)	Радевит
Ретинола ацетат	**Ретинол**
Ретинола пальмитат	**Ретинол**
Рефлин	**Цефазолин**
Реципро	**Ципрофлоксацин**
Рибофлавин (I-13; II-18, 24)	Рибофлавин, Рибофлавин (Витамин В2), Рибофлавин-5-фосфат натрия, Рибофлавин-мононуклеотида раствор для инъекций 1%
Рибофлавин	**Рибофлавин**
Рибофлавин (Витамин В2)	**Рибофлавин**
Рибофлавин-5-фосфат натрия	**Рибофлавин**
Рибофлавин-мононуклеотида раствор для инъекций 1%	**Рибофлавин**
Ривтагил	**Клемастин**
Ридостин	**Натрия рибонуклеат**
Р-Икс	**Димеркапрол**
Р-Иммун	**Циклоспорин**
Риодоксол	**Трийодрезорцин**
Ритуксимаб (I-7)	Мабтера

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 866

Роаккутан	**Изотретиноин**
Ровамицин	**Спирамицин**
Ровенал	**Рокситромицин**
Розамет	**Метронидазол**
Розевин	**Винбластин**
Розекс	**Метронидазол**
Роксигексал	**Рокситромицин**
Роксид	**Рокситромицин**
Роксилор	**Рокситромицин**
Рокситромицин (II-33, 41)	БД-Рокс, Брилид, Веро-Рокситромицин, Ровенал, Роксигексал, Роксид, Роксилор, Рокситромицин, Рокситромицин Лек, Рулид, Рулицин, Элрокс
Рокситромицин	**Рокситромицин**
Рокситромицин Лек	**Рокситромицин**
Ронидаза	**Гиалуронидаза**
Ронколейкин	**Интерлейкин-2**
Рофекоксиб (I-4)	Виокс
Роферон-А	**Интерферон альфа- 2а**
Роцеферин	**Цефтриаксон**
Роцефин	**Цефтриаксон**
Рудотель	**Медазепам**
Рулид	**Рокситромицин**
Рулицин	**Рокситромицин**
Румикоз	**Итраконазол**
Салазодиметоксин (I-5)	Салазодиметоксин, Салазодиметоксин-стандарт
Салазодиметоксин	**Салазодиметоксин**
Салазодиметоксин-стандарт	**Салазодиметоксин**
Салазопиридазин	**Месалазин**
Салин	**Натрия хлорид**
Салипод	**Салициловая кислота/сера**
Салициловая кислота (I-4, 11; II-18, 24, 25, 30)	Колломак, Салициловая кислота, Салициловая мазь
Салициловая кислота	**Салициловая кислота**
Салициловая кислота/сера (II-26)	Мозолин, Мозольный пластырь, Салипод, Серносалициловая мазь
Салициловая мазь	**Салициловая кислота**
Салюцид	**Перметрин**
Сандиммун	**Циклоспорин**
Сандиммун Неорал	**Циклоспорин**
Сандоглобулин	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Санокризин*	В РФ не зарегистрирован
Седико	**Флуконазол**
Семпрекс	**Акривастин**
Септрин	**Ко-тримаксазол**
Сера (I-11, 12; II-35)	Сера осажденная, Сера очищенная, Серная мазь простая, Серная простая мазь

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 867

Сера осажденная	**Сера**
Сера очищенная	**Сера**
Серебра нитрат (I-11; II-36, 41)	Серебра нитрат
Серебра нитрат	**Серебра нитрат**
Серная мазь простая	**Сера**
Серная простая мазь	**Сера**
Серно-дегтярная мазь	**Деготь/сера**
Серно-салициловая мазь	**Салициловая кислота/сера**
Силибинин (II-19)	Гепарсил, Карсил, Легалон, Натуркарсевт, Силибин, Силимарин Седико быстрорастворимый
Силибин	**Силибинин**
Силимарин Седико быстрорастворимый	**Силибинин**
Сильведерм	**Сульфадиазин серебра**
Симулект	**Базиликсимаб**
Синалар	**Флуоцинолона ацетонид**
Синалар Н	**Флуоцинолона ацетонид/неомицин**
Синафлан	**Флуоцинолона ацетонид**
Синодерм	**Флуоцинолона ацетонид**
Синтомицин	**Хлорамфеникол**
Синтомицин-Русфар	**Хлорамфеникол**
Сиролимус (I-7)	Рапамун
Сифлокс	**Ципрофлоксацин**
Скин-кап	**Пиритион цинк активированный**
Скинорен	**Азелаиновая кислота**
Смекта	**Диосмектит**
Солкосерил	**Депротеинизированный диализат из крови молочных телят**
Солпафлекс	**Ибупрофен**
Солу Кортеф	**Гидрокортизон**
Солу-Медрол	**Метилпреднизолон**
Сополькорт Н	**Гидрокортизон**
Софрадекс	**Грамицидин**
Спектиномицин (II-41)	Кирин, Тробицин
Спирамицин (I-10; II-22, 29, 34)	Ровамицин
Спиронолактон (II-33, 34)	Альдактон, Веро-Спиронолактон, Верошпилактон, Верошпирон, Спиронолактон
Спиронолактон	**Спиронолактон**
Спрегаль	**Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид**
Спрей-пакс	**Пиретрума экстракт/пиперонила бутоксид**
Стадаглицин	**Кромоглициевая кислота**
Стандациллин	**Ампициллин**
Стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицет (II-29)	Актинолизат
Стерицеф	**Цефтриаксон**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 868

Стеррад	**Перекись водорода**
Стрептоцид	**Сульфаниламид**
Стрепфен	**Флурбипрофен**
Субрестин	**Хлоропирамин**
Сульконазол*	В РФ не зарегистрирован
Сульфадиазин серебра (I-10; КФО)	Сильведерм
Сульфаниламид (I-10)	Стрептоцид
Сульфасалазин (I-5; II-31)	Сульфасалазин, Сульфасалазин-ЕН
Сульфасалазин	**Сульфасалазин**
Сульфасалазин-ЕН	**Сульфасалазин**
Сульфатиазол серебра (I-10; КФО)	Аргосульфан
Сульфацетамид (I-10)	Сульфацетамид натрий, Сульфацетамид натрия, Сульфацил-натрий, Сульфацил-натрия, Сульфацил натрия-ДИА, Сульфацил натрия, Сульфацил растворимый, Сульфациленд, Сульфациловая мазь 30%
Сульфацетамид натрий	**Сульфацетамид**
Сульфацетамид натрия	**Сульфацетамид**
Сульфацил натрия	**Сульфацетамид**
Сульфацил натрия-ДИА	**Сульфацетамид**
Сульфацил растворимый	**Сульфацетамид**
Сульфациленд	**Сульфацетамид**
Сульфацил-натрий	**Сульфацетамид**
Сульфацил-натрия	**Сульфацетамид**
Сульфациловая мазь 30%	**Сульфацетамид**
Сумазид	**Азитромицин**
Сумамед	**Азитромицин**
Сумамед форте	**Азитромицин**
Сумамецин	**Азитромицин**
Сумамокс	**Азитромицин**
Суметролим	**Ко-тримаксазол**
Суперо	**Цефуроксим**
Супрамин	**Хлоропирамин**
Супрастин	**Хлоропирамин**
Таваник	**Левофлоксацин**
Тавегил	**Клемастин**
Тазаротен*	В РФ не зарегистрирован
Тазепам	**Оксазепам**
Такролимус*	В РФ не зарегистрирован
Т-активин	**Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота**
Таривид	**Офлоксацин**
Тариферид	**Офлоксацин**
Тарицин	**Офлоксацин**
Тафен назаль	**Будесонид**
Теброфен	**Тетрабромтетрагидроксидифенил**
Телфаст	**Фексофенадин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 869

Терапин	**Ацетилсалициловая кислота**
Тербизил	**Тербинафин**
Тербинафин (I-9; II-26)	Бинафин, Брамизил, Ламизил, Ламизил Дермгель, Медофлоран, Микотербин, Онихон, Тербизил, Тербинафина гидрохлорид, Тербинокс, Тербифин, Термикон, Фунготербин, Цидокан, Экзифин
Тербинафина гидрохлорид	**Тербинафин**
Тербинокс	**Тербинафин**
Тербифин	**Тербинафин**
Термикон	**Тербинафин**
Тероконазол*	В РФ не зарегистрирован
Терфенадин**	Регистрация в РФ аннулирована
Терцеф	**Цефтриаксон**
Тетрабромтетрагидроксидифенил (I-8)	Теброфен
Тетрагидроксиглюкопиранозилксантен (I-8)	Алпизарин
Тетраксолин	**Тетраоксотетрагидронафталин**
Тетраметрин (I-12)	Нео-Пинамин
Тетраоксотетрагидронафталин (I-8)	Оксолин, Тетраксолин
Тетрациклин (I-10; II-24, 29, 32, 33, 36, 41)	Имекс, Тетрациклин-АКОС, Тетрациклин, Тетрациклина гидрохлорид, Тетрациклиновая мазь
Тетрациклин	**Тетрациклин**
Тетрациклина гидрохлорид	**Тетрациклин**
Тетрациклин-АКОС	**Тетрациклин**
Тетрациклиновая мазь	**Тетрациклин**
Тиамин (I-13; II-19)	Тиамина бромид (витамин B1), Тиамина гидрохлорид, Тиамина хлорид-рулин, Тиамина хлорид-УВИ, Тиамина хлорид, Тиамина хлорид (витамин B1)
Тиамина бромид (витамин B1)	**Тиамин**
Тиамина гидрохлорид	**Тиамин**
Тиамина хлорид	**Тиамин**
Тиамина хлорид (витамин B1)	**Тиамин**
Тиамина хлорид-рулин	**Тиамин**
Тиамина хлорид-УВИ	**Тиамин**
Тиберал	**Орнидазол**
Тилорон (I-7)	Амиксин, Лавомакс, Тилорон
Тилорон	**Тилорон**
Тималин	**Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота**
Тимоглобулин	**Иммуноглобулин антитимоцитарный**
Тимозин	**Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота**
Тимулин	**Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота**
Тимусамин	**Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 870

Тиниба	**Тинидазол**
Тинидазол (II-24, 41)	Тиниба, Тинидазол, Тинидазол-Акри, Фазижин
Тинидазол	**Тинидазол**
Тинидазол-Акри	**Тинидазол**
Тиоконазол**	Регистрация в РФ аннулирована
Тиосемикарбазон N-метилизатина (I-8)	Метисазон
Тирлор	**Лоратадин**
Тирозин-аланин-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (II-16, 19)	Даларгин
Токофер-200	**Витамин Е**
Токофер-400	**Витамин Е**
Токоферокапс	**Витамин Е**
Токоферола ацетат	**Витамин Е**
Толмицен	**Толциклат**
Толнафтат**	Регистрация в РФ аннулирована
Толциклат (I-9)	Толмицен
Тороцеф	**Цефтриаксон**
Тотацеф	**Цефазолин**
Травоген	**Изоконазол**
Трастузумаб (I-7)	Герцептин
Треппентал	**Пентоксифиллин**
Трентал	**Пентоксифиллин**
Трентал 400	**Пентоксифиллин**
Третиноин (I-14; II-32)	Весаноид, Локацид, Ретин-А
Триакорт	**Триамцинолон**
Триаксон	**Цефтриаксон**
Триамцинолон (I-3, 7; II-19, 20, 22, 24, 27, 30, 36, 40)	Берликорт, Кеналог, Кеналог 40, Назакорт, Полькортолон, Триакорт, Триамцинолон-ФПО, Триамцинолон, Триамцинолона ацетонид, Фтодерм, Фторокорт
Триамцинолон	**Триамцинолон**
Триамцинолона ацетонид	**Триамцинолон**
Триамцинолон-ФПО	**Триамцинолон**
Тридерм	**Бетаметазон/клотримазол/гентамицин**
Трийодрезорцин (I-8)	Риодоксол, Трийодрезорцин
Трийодрезорцин	**Трийодрезорцин**
Триксилем	**Метотрексат**
Тримепразин*	В РФ не зарегистрирован
Трипеленамин*	В РФ не зарегистрирован
Трипролидин*	В РФ не зарегистрирован
Трихазол	**Метронидазол**
Трихлоруксусная кислота**	Регистрация в РФ аннулирована
Трихоброл	**Метронидазол**
Трихомицин*	В РФ не зарегистрирован
Трихопол	**Метронидазол**
Тробицин	**Спектиномицин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 871

Троксон	**Цефтриаксон**
Тромантадин (II-41)	Виру-Мерц серол
Уголь активированный	**Активированный уголь**
Уголь активированный МС	**Активированный уголь**
Уголь активированный ФАС-Э	**Активированный уголь**
Уголь активированный-УФБ	**Активированный уголь**
Ультра-адсорб	**Активированный уголь**
Ундециленовая кислота (I-9)	Неофунгин, Ундециленовой кислоты медная соль, Цинка ундециленат
Ундециленовой кислоты медная соль	**Ундециленовая кислота**
Унитиол	**Димеркапрол**
Унитиол-Ферейн	**Димеркапрол**
Упсавит витамин С	**Аскорбиновая кислота**
Упсарин Упса	**Ацетилсалициловая кислота**
Фазижин	**Тинидазол**
Фактодин	**Клотримазол**
Фамвир	**Фамцикловир**
Фамцикловир (I-8; II-41)	Фамвир
Фастум гель	**Кетопрофен**
Феброфид	**Кетопрофен**
Фексадин	**Фексофенадин**
Фексо	**Фексофенадин**
Фексофенадин (I-1; II-17, 23, 36)	Телфаст, Фексадин, Фексо, Фексофенадина гидрохлорид
Фексофенадина гидрохлорид	**Фексофенадин**
Фелдорал СЕДИКО	**Пироксикам**
Фелоран	**Диклофенак**
Феназепам	**Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**
Феназепам-Рос	**Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**
Фенамон	**Нифедипин**
Фенибут	**Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид**
Фенибут-АНВИ	**Гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид**
Фенигидин	**Нифедипин**
Фенистил	**Диметинден**
Фенистил 24	**Диметинден**
Фенитолксамин*	В РФ не зарегистрирован
Фенкарол	**Хифенадин**
Фенол/трикрезол (II-24)	Ферезол
Фенопрофен**	Регистрация в РФ аннулирована
Фенотрин (I-12)	Анти-бит, Итакс, Паразидоз
Фентиконазол*	В РФ не зарегистрирован
Ферезол	**Фенол/трикрезол**
Ферестал	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 872

Фермент, полученный из поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника крупного рогатого скота (II-24)	Дезоксирибонуклеаза
Фестал форте	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Фивофлу	**Фторурацил**
Фильтрум-СТИ	**Лигнин гидролизный**
Финалгель	**Пироксикам**
Флагил	**Метронидазол**
Флакозид	**Глюкопиранозидметилбутенилтригидроксифлаванол**
Фламерил	**Диклофенак**
Фламерил К	**Диклофенак**
Фламерил Ретард	**Диклофенак**
Флексен	**Кетопрофен**
Флекситал	**Пентоксифиллин**
Флемоксин Солютаб	**Амоксициллин**
Фликсоназе	**Флутиказон**
Фликсотид	**Флутиказон**
Флолид	**Нимесулид**
Флореналь	**Бисульфитное соединение 2-флуоренонилглиоксаля**
Флостерон	**Бетаметазон**
Флузол	**Флуконазол**
Флуклоролон*	В РФ не зарегистрирован
Флукозан	**Флуконазол**
Флукомицид Седико	**Флуконазол**
Флуконазол (I-9; II-26, 41)	Веро-Флуконазол, Дифлазон, Дифлюкан, Медофлюкон, Микомакс, Микосист, Микофлюкан, Флузол, Флукозан, Флукомицид Седико, Флуконазол, Флукорал, Флукорик, Флусенил, Флюкостат, Флюмикон, Форкан, Фунголон, Цискан
Флуконазол	**Флуконазол**
Флукорал	**Флуконазол**
Флукорик	**Флуконазол**
Флуметазон**	Регистрация в РФ аннулирована
Флуметазон/салициловая кислота (II-30, 36)	Лоринден А
Флунолон	**Флуоцинолона ацетонид**
Флуозон	**Флуоцинолона ацетонид**
Флуокортолон**	Регистрация в РФ аннулирована
Флуоцинолона ацетонид (I-3, 7; II-21, 24, 27, 30, 36, 38)	Синалар, Синафлан, Синодерм, Флунолон, Флуозон, Флуоцинолона ацетонид, Флуцинар
Флуоцинолона ацетонид	**Флуоцинолона ацетонид**
Флуоцинолона ацетонид/неомицин (II-36)	Синалар Н, Флуцинар Н
Флурандренолон*	В РФ не зарегистрирован
Флурбипрофен (I-4)	Стрепфен

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 873

Флурокс	**Фторурацил**
Флусенил	**Флуконазол**
Флутиказон (I-3, 7; II-19, 24, 30)	Кутивейт, Фликсоназе, Фликсотид
Флуфенамовая кислота**	Регистрация в РФ аннулирована
Флуцинар	**Флуоцинолона ацетонид**
Флуцинар Н	**Флуоцинолона ацетонид/неомицин**
Флуцинонид*	В РФ не зарегистрирован
Флуцитозин**	Регистрация в РФ аннулирована
Флюкостат	**Флуконазол**
Флюмикон	**Флуконазол**
Форкан	**Флуконазол**
Фоскарнет натрий (I-8; II-41)	Гефин, Фоскарнет натрия
Фоскарнет натрия	**Фоскарнет натрий**
Фосфолипиды эссенциальные (II-19, 30)	Бренциале форте, Эссенциале Н, Эссенциале форте Н
Фридерм деготь	**Деготь каменноугольный очищенный**
Фромилид	**Кларитромицин**
Фтодерм	**Триамцинолон**
Фторконазол*	В РФ не зарегистрирован
Фторокорт	**Триамцинолон**
Фторурацил (II-24, 39)	5-Фторурацил-Эбеве, 5-Фторурацил, Фивофлу, Флурокс, Фторурацил, Фторурацил-Дарница, Фторурацил-ЛЭНС, Фторурацил-Тева
Фторурацил	**Фторурацил**
Фторурацил-Дарница	**Фторурацил**
Фторурацил-ЛЭНС	**Фторурацил**
Фторурацил-Тева	**Фторурацил**
Фузидиевая кислота	**Фузидовая кислота**
Фузидин	**Фузидовая кислота**
Фузидин-натрий	**Фузидовая кислота**
Фузидовая кислота (II-17, 32, 33, 34)	Диэтаноламина фузидат, Фузидиевая кислота, Фузидин, Фузидин-натрий, Фуцидин, Фуциталмик
Фукорцин	**Борная кислота/фенол/резорцинол/ацетон/фуксин основной/этанол**
Фунгизон	**Амфотерицин В**
Фунголон	**Флуконазол**
Фунготербин	**Тербинафин**
Фурацилин	**Нитрофурал**
Фурацилин-АКОС	**Нитрофурал**
Фуропласт (с Перхлорвинилом)	**Нитрофурал**
Фуцидин	**Фузидовая кислота**
Фуцидин Г	**Гидрокортизон/фузидовая кислота**
Фуцикорт	**Бетаметазон/фузидовая кислота**
Фуциталмик	**Фузидовая кислота**
Хай-Кром	**Кромоглициевая кислота**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 874

Хальцинонид*	В РФ не зарегистрирован
Хелепин	**Леспедезы копеечниковой экстракт**
Хемомицин	**Азитромицин**
Хиконцил	**Амоксициллин**
Хингамин	**Хлорохин**
Хифенадин (I-1; II-24, 36)	Фенкарол
Хлоксиперазин	**Проспидия хлорид**
Хлопка семян экстракт/хлопчатника экстракт (I-8)	Госсипол
Хлорамфеникол (I-10; II-29)	D,L-(рацемический) Хлорамфеникол, Д-Л Хлорамфеникол, ДЛ-Хлорамфеникол, Левовинизоль, Левомицетин-АКОС, Левомицетин-Акри линимент, Левомицетин-КМП, Левомицетин-Русфар, Левомицетин-УБФ, Левомицетин, Левомицетина натрия сукцинат, Левомицетина стеарат, Левомицетина сукцинат растворимый, Синтомицин-Русфар, Синтомицин, Хлорамфеникол, Хлорамфеникол Лево, Хлорамфеникола натрия сукцинат стерильный
Хлорамфеникол	**Хлорамфеникол**
Хлорамфеникол Лево	**Хлорамфеникол**
Хлорамфеникола натрия сукцинат стерильный	**Хлорамфеникол**
Хлорид натрия 0,9%	**Натрия хлорид**
Хлоропирамин (I-1; II-17, 23, 24, 26, 30, 36)	Субрестин, Супрамин, Супрастин
Хлорохин (I-5; II-21, 24, 27)	Делагил, Хингамин
Хлорфенамин**	Регистрация в РФ аннулирована
Хлорфенирамин*	В РФ не зарегистрирован
Хлорциклизин*	В РФ не зарегистрирован
Холекальциферокапс	**Колекальциферол**
Холина салицилат (II-24)	Холисал
Холисал	**Холина салицилат**
Хотемин	**Пироксикам**
Хумаглобин	**Иммуноглобулин человека нормальный**
Цебион	**Аскорбиновая кислота**
Цезолин	**Цефазолин**
Целебрекс	**Целекоксиб**
Целекоксиб (I-4)	Целебрекс
Целестодерм-В с гарамицином	**Гентамицин/бетаметазон**
Целестодерм-С	**Бетаметазон**
Целестон	**Бетаметазон**
Целлюлоза микрокристаллическая (II-23)	Микроцел
Цепрова	**Ципрофлоксацин**
Цетиризин (I-1; II-23)	Аллертек, Аналергин, Зинцет, Зиртек, Зодак, Летизен, Парлазин, Цетрин
Цетрин	**Цетиризин**
Цефабол	**Цефотаксим**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 875

Цефазолин (II-36)	Золин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Нацеф, Оризолин, Рефлин, Тотацеф, Цезолин, Цефазолин, Цефазолин-АКОС, Цефазолин «Биохеми», Цефазолин Ватхэм, Цефазолин-КМП, Цефазолин-Тева, Цефазолин натрий, Цефазолин натрия, Цефазолина натриевая соль, Цефамезин, Цефезол
Цефазолин	**Цефазолин**
Цефазолин «Биохеми»	**Цефазолин**
Цефазолин Ватхэм	**Цефазолин**
Цефазолин натрий	**Цефазолин**
Цефазолин натрия	**Цефазолин**
Цефазолина натриевая соль	**Цефазолин**
Цефазолин-АКОС	**Цефазолин**
Цефазолин-КМП	**Цефазолин**
Цефазолин-Тева	**Цефазолин**
Цефаксон	**Цефтриаксон**
Цефамезин	**Цефазолин**
Цефатрин	**Цефтриаксон**
Цефезол	**Цефазолин**
Цефограм	**Цефтриаксон**
Цефодизим**	Регистрация в РФ аннулирована
Цефотаксим (II-34, 36, 41)	Клафоран, Цефабол
Цефсон	**Цефтриаксон**
Цефтриабол	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон (II-34, 41)	Азаран, Биотраксон, Ифицеф, Лендацин, Лифаксон, Лораксон, Мегион, Медаксон, Новосеф, Офрамакс, Протекх, Роцеферин, Роцефин, Стерицеф, Терцеф, Тороцеф, Триаксон, Троксон, Цефаксон, Цефатрин, Цефограм, Цефсон, Цефтриабол, Цефтриаксон, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон-КМП, Цефтриаксон-ПНИТИА, Цефтриаксон натрия, Цефтриаксона натриевая соль, Цефтрифин
Цефтриаксон	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон натрия	**Цефтриаксон**
Цефтриаксона натриевая соль	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон-АКОС	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон-КМП	**Цефтриаксон**
Цефтриаксон-ПНИТИА	**Цефтриаксон**
Цефтрифин	**Цефтриаксон**
Цефуксим	**Цефуроксим**
Цефурабол	**Цефуроксим**
Цефуроксим (II-34)	Аксетин, Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Проксим, Суперо, Цефуксим, Цефурабол, Цефуроксим натрия, Цефуроксима натриевая соль
Цефуроксим натрия	**Цефуроксим**
Цефуроксима натриевая соль	**Цефуроксим**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 876

Цидокан	**Тербинафин**
Цидофовир*	В РФ не зарегистрирован
Циклизин*	В РФ не зарегистрирован
Цикловир	**Ацикловир**
Цикловирал Седико	**Ацикловир**
Циклопирокс (I-9; II-26)	Батрафен, Дафнеджин
Циклопрен	**Циклоспорин**
Циклоспорин (I-7; II-17, 22, 24, 30, 31)	Веро-Циклоспорин, Имуспорин, Консупрен, Панимун Биорал, Р-Иммун, Сандиммун, Сандиммун Неорал, Циклопрен, Циклоспорин, Циклоспорин Гексал, Экорал
Циклоспорин	**Циклоспорин**
Циклоспорин Гексал	**Циклоспорин**
Циклоферон	**Метилглукамина акридонацетат**
Циклофосфамид (I-6, 7; II-22, 24, 38, 40)	Циклофосфамид, Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый, Циклофосфан, Цитоксан, Эндоксан
Циклофосфамид	**Циклофосфамид**
Циклофосфан	**Циклофосфамид**
Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый	**Циклофосфамид**
Цикортид Циклокапс	**Будесонид**
Цилоксан	**Ципрофлоксацин**
Цимевен	**Ганцикловир**
Цинка гиалуронат (I-11; II-33, 34; КФО)	Куриозин
Цинка глюконат (I-11)	Колд-Из
Цинка окись	**Цинка оксид**
Цинка оксид (I-11, 15; II-16, 19, 24)	Деситин, Цинка окись, Цинковая мазь, Цинковая паста
Цинка сульфат (I-11; II-16, 19, 24)	Цинка сульфат, Цинктерал
Цинка сульфат	**Цинка сульфат**
Цинка ундециленат	**Ундециленовая кислота**
Цинковая мазь	**Цинка оксид**
Цинковая паста	**Цинка оксид**
Цинктерал	**Цинка сульфат**
Циплин	**Ко-тримаксазол**
Циплокс	**Ципрофлоксацин**
Ципринол	**Ципрофлоксацин**
Ципробай	**Ципрофлоксацин**
Ципробид	**Ципрофлоксацин**
Ципробрин	**Ципрофлоксацин**
Ципровин 250	**Ципрофлоксацин**
Ципрогептадин (I-1; II-36)	Перитол
Ципродар	**Ципрофлоксацин**
Ципродокс	**Ципрофлоксацин**
Ципролакэр	**Ципрофлоксацин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 877

Ципролет	**Ципрофлоксацин**
Ципролон	**Ципрофлоксацин**
Ципромед	**Ципрофлоксацин**
Ципронат	**Ципрофлоксацин**
Ципропан	**Ципрофлоксацин**
Ципросан	**Ципрофлоксацин**
Ципросин	**Ципрофлоксацин**
Ципротерон (II-33, 34)	Андрокур, Андрокур депо, Ципротерон-Тева
Ципротерон-Тева	**Ципротерон**
Ципрофлоксацин (II-29, 36, 41)	Акваципро, Алципро, Веро-Ципрофлоксацин, Ифиципро, Квинтор-250, Квинтор-500, Квинтор, Липрохин, Медоциприн, Микрофлокс, Проципро, Реципро, Сифлокс, Цепрова, Цилоксан, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробид, Ципробрин, Ципровин 250, Ципродар, Ципродокс, Ципролакэр, Ципролет, Ципролон, Ципромед, Ципронат, Ципропан, Ципросан, Ципросин, Ципрофлоксацин-АКОС, Ципрофлоксацин-ФПО, Ципрофлоксацин, Ципрофлоксацина гидрохлорид, Цитерал, Цифлоксинал, Цифран, Цифран ОД
Ципрофлоксацин	**Ципрофлоксацин**
Ципрофлоксацина гидрохлорид	**Ципрофлоксацин**
Ципрофлоксацин-АКОС	**Ципрофлоксацин**
Ципрофлоксацин-ФПО	**Ципрофлоксацин**
Цискан	**Флуконазол**
Цитарабин (I-8)	Алексан, Цитарабин, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар
Цитарабин	**Цитарабин**
Цитарабин-ЛЭНС	**Цитарабин**
Цитерал	**Ципрофлоксацин**
Цитивир	**Ацикловир**
Цитобластин водный	**Винбластин**
Цитозар	**Цитарабин**
Цитокристин водный	**Винкристин**
Цитоксан	**Циклофосфамид**
Цитомид	**Винкристин**
Цифлоксинал	**Ципрофлоксацин**
Цифран	**Ципрофлоксацин**
Цифран ОД	**Ципрофлоксацин**
Эбастин (II-17, 23, 24, 36)	Кестин
Эберон альфа Р	**Интерферон альфа-2b**
Эвитол	**Витамин Е**
Экалин	**Эконазол**
Экзифин	**Тербинафин**
Экзодерил	**Нафтифин**
Экларан 10	**Бензоила пероксид**
Экларан 5	**Бензоила пероксид**
Экодакс	**Эконазол**
Экомикол	**Эконазол**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 878

Эконазол (I-9; II-26, 41)	Гино-Певарил, Ифенек, Певарил, Экалин, Экодакс, Экомикол, Эконазол-ЛХ
Эконазол-ЛХ	**Эконазол**
Экорал	**Циклоспорин**
Экстенциллин	**Бензантина бензилпенициллин**
Экстракт полипептидов из культуры клеток костного мозга млекопитающих (I-7; II-29)	Миелопид
Элзепам	**Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**
Элидел	**Пимекролимус**
Элоком	**Мометазон**
Элоком С	**Мометазон/салициловая кислота**
Элрокс	**Рокситромицин**
Эндоксан	**Циклофосфамид**
Эндурацин	**Никотиновая кислота**
Энзим	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Энзистал	**Панкреатин/желчи компоненты/гемицеллюлаза**
Энтегнин	**Лигнин гидролизный**
Энтеросорбент углеродный ВНИИТУ-2	**Активированный уголь**
Эомицин	**Эритромицин**
Эпиген интим	**Глицирризиновая кислота**
Эпинефрин (II-23)	Адреналин, Адреналин синтетический, Адреналина гидротартрат, Адреналина гидрохлорида раствор 0,1%, Эпинефрина битартрат
Эпинефрина битартрат	**Эпинефрин**
Эразон	**Пироксикам**
Эргокальциферол (I-13)	Эргокальциферол, Эргокальциферол-Русфар
Эргокальциферол	**Эргокальциферол**
Эргокальциферол-Русфар	**Эргокальциферол**
Эритромицин (I-10; II-24, 29, 32, 33, 34, 36, 41)	Эомицин, Эритромицин-АКОС, Эритромицин-Тева, Эритромицин, Эритромицина фосфат, Эрифлюид
Эритромицин	**Эритромицин**
Эритромицина фосфат	**Эритромицин**
Эритромицин-АКОС	**Эритромицин**
Эритромицин-Тева	**Эритромицин**
Эриус	**Дезлоратадин**
Эрифлюид	**Эритромицин**
Эролин	**Лоратадин**
Эсдепалетрин*	В РФ не зарегистрирован
Эсдепалетрин/пиперонила бутоксид (I-12; II-28, 35)	А-Пар, Спрегаль
Эссенциале Н	**Фосфолипиды эссенциальные**
Эссенциале форте Н	**Фосфолипиды эссенциальные**
Этакридин (I-11; II-26)	Этакридин (Риванол), Этакридина лактата мазь 3%

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 879

Этакридин (Риванол)	**Этакридин**
Этакридина лактата мазь 3%	**Этакридин**
Этимизол	**Метиламид этилимидазолдикарбонат**
Этифенак	**Диклофенак**
Этретинат**	Регистрация в РФ аннулирована
Эуноктин	**Нитразепам**
Эфлоран	**Метронидазол**
Юмеран	**Диклофенак**
Юнидокс солютаб	**Доксициклин**
Юнисом	**Доксиламин**

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 880

Указатель таблиц

РАЗДЕЛ I

Таблица 1.1. Основные эффекты стимуляции разных типов рецепторов гистамина 32
Таблица 1.2. Фармакокинетика антигистаминных средств I поколения 35
Таблица 1.3. Блокаторы H1-рецепторов I поколения 36
Таблица 1.4. Взаимодействие ЛС и системы цитохрома P450 (изофермент CYP 3A4) 40

Таблица 3.1. Фармакокинетические параметры некоторых глюкокортикоидов 49

Таблица 4.1. Фармакокинетические параметры некоторых НПВС 57

Таблица 6.1. Цитостатики, применяемые в дерматологии 76
Таблица 6.2. Некоторые фармакокинетические показатели цитостатиков 79

Таблица 7.1. Кожные заболевания с иммуноагрессией в патогенезе 90
Таблица 7.2. Примеры кожных заболеваний с иммунодефицитом в патогенезе 91
Таблица 7.3. Некоторые фармакокинетические параметры иммуносупрессорных цитостатиков ...99
Таблица 7.4. Основные фармакокинетические показатели циклоспрорина А
и иммуносупрессорных макролидов 105
Таблица 7.5. Некоторые характеристики зарегистрированных препаратов МАТ 111
Таблица 7.6. Иммуностимуляторы, применяемые в дерматологии 116
Таблица 7.7. Некоторые фармакокинетические параметры иммуностимуляторов,
применяемых в дерматологии 116
Таблица 7.8. Некоторые фармакокинетические параметры ИФН (при в/м введении) 120
Таблица 7.9. Некоторые фармакокинетические параметры индукторов ИФН 124

Таблица 8.1. Классификация вирусов, вызывающих заболевания кожи
и слизистых оболочек у человека 130
Таблица 8.2. Классификация противовирусных ЛС 130
Таблица 8.3. Взаимодействие противовирусных средств
с другими лекарственными препаратами 142

Таблица 9.1. Критерии NCCLS для системных антимикотиков 147
Таблица 9.2. Спектр противогрибкового действия некоторых полиенов 151
Таблица 9.3. Клиническая фармакокинетика амфотерицина В и его липидных форм 153
Таблица 9.4. Чувствительность Candida spp. к системным антимикотикам
на основе стандартов NCCLS 160

Таблица 13.1. Биохимические функции витаминов, применяемых
в терапии кожных заболеваний 217
Таблица 13.2. Фармакокинетические параметры витаминов 219
Таблица 13.3. Витамины и их антагонисты 223

Таблица 14.1. Основные фармакокинетические параметры ретиноидов 227
Таблица 14.2. Основные показания к применению ретиноидов в дерматологии 228
Таблица 14.3. Индукторы и ингибиторы цитохрома 1A2 223

03_Ykazat_DERMA_829-881.qxd 21.11.2006 14:15 Page 881

Указатель рисунков

РАЗДЕЛ I

Рисунок 7.1. Принципиальная схема иммунного ответа 87
Рисунок 7.2. «Точки приложения» некоторых иммунодепрессантов в иммунном ответе 93

Рисунок 9.1. Синтез холестерина у человека и эргостерина у гриба, точки приложения противогрибковых препаратов 150

Рисунок 14.1. Динамика концентрации витамина А в плазме крови волонтеров при приеме в дозе 5000 МЕ в составе витаминно-минерального и поливитаминного комплекса 233

Указатель реферативных обзоров

Перспективы профилактики и лечения грибковых инфекций: новый отечественный препарат итраконазола **(Орунит)** 167

Скин-кап в терапии атопического дерматита 260

Применение препарата **Элоком** при атопическом дерматите 262

Локоид: негалогенизированный глюкокортикостероидный препарат сильного действия 264

БАТРАФЕН лак — удобная лекарственная форма 326

Румикоз — новый эффективный противогрибковый препарат 328

Ламизил — препарат выбора при онихомикозах 332

Эффективность системной терапии онихомикоза **Тербизилом** 334

Опыт применения препарата **Элоком С** при псориазе 374

Применение шампуня **«Кето-плюс»** в комплексной терапии дерматозов волосистой части головы 376

Пролонгированные формы фторхинолонов — новые перспективы в лечении урогенитальных инфекций 536

Использование **Пимафуцина** для профилактики и лечения кандидоза кишечника у больных, получающих активную терапию антибиотиками, глюкокортикостероидами, цитостатиками и иммунодепрессантами 540

Левофлоксацин в терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, ассоциированных с *C. trachomatis* и условно-патогенными микроорганизмами 546

Лечение **Сумамедом** урогенитального хламидиоза 550

Зитролид — новый антибактериальный препарат в лечении урогенитального хламидиоза и микоплазмоза 553

Эффективность и безопасность **Хемомицина** при лечении свежего неосложненного хламидийного уретрита у мужчин 556

Фромилид (кларитромицин) — преимущества при лечении урогенитального хламидиоза 559

Эффективность использования препаратов **Медофлюкон** и **Клеримед** при урогенитальных заболеваниях 562

Эффективность профилактики и лечения вирусассоциированной патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста 584

Фамцикловир 594

Оценка эффективности терапии **Клиндацином** (клиндамицин, ОАО «Акрихин») бактериального вагиноза и неспецифического вагинита 600