



РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ"

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

ПРОИЗВОДСТВА РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ»

Минск «Парадокс» 2013

Содержание

А. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

А02 Препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушением кислотности

*А02А АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА	
Гефал-Белмед, суспензия	6
*А02В ПРОТИВОЯЗВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА	
Биен, капсулы 200 мг и 400 мг	9
Омепразол, капсулы 20 мг	12
Пантопризол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг	21

А03 Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ

*А03А ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА	
Дротаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 20 мг/мл	29
Дротаверина гидрохлорид, таблетки 40 мг	32

А04 Противорвотные препараты

*А04А ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Трописетрон, раствор для внутривенного введения 1 мг/мл	35
Трописетрон, капсулы 5 мг	40

А05 Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей

*А05А ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	
Аллохол, таблетки, покрытые оболочкой	44
Холензим, таблетки, покрытые оболочкой	46
*А05В СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ, ЛИПОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	
Биеносилим, капсулы	48

А06 Слабительные препараты

*А06А СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения	52
Фордрайв, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 73,69 г	55

А07 Противодиарейные препараты, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты

*А07А КИШЕЧНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Нистатин, таблетки, покрытые оболочкой, 500 000 ЕД	58
*А07С ЭЛЕКТРОЛИТЫ С УГЛЕВОДАМИ	
Нормогидрон, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения	60
*А07F ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ	
Бактолакт, порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь, 5 доз	64



Лактобациллин, порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь, 5 доз.....	67
--	----

A09 Средства, способствующие пищеварению

*A09A ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПИЩЕВАРЕНИЮ, ВКЛЮЧАЯ ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Ацидин-пепсин, таблетки	70
Панкреатин-Белмед, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 ЕД	72

A16 Препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ

*A16 A ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	
Гепавилаг, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь.....	74
Тавамин, капсулы 200 мг	78

В. КРОВЕТВОРЕНИЕ И КРОВЬ

V02 Гемостатические препараты

*V02A ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА	
Овомин-Белмед, раствор для инъекций 12 000 АТЕ/мл.....	83

V05 Плазмозамещающие и перфузионные растворы

*V05B РАСТВОРЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ	
Гепавил, раствор для инфузий	88

J. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

J01 Антибактериальные средства для системного применения

*J01A ТЕТРАЦИКЛИНЫ	
Тетрациклин, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг	95
*J01B АМФЕНИКОЛЫ	
Левомецетин, капсулы 250 мг	99
Левомецетин, таблетки 500 мг	106
*J01C БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ – ПЕНИЦИЛЛИНЫ	
Амоксициллин, капсулы 250 мг	113
*J01F МАКРОЛИДЫ И ЛИНКОЗАМИДЫ	
Азитромицин-Белмед, капсулы 250 мг	118
Кларилд, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг	127
*J01X ДРУГИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Метронидазол, таблетки 250 мг	143
Орнидазол, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.....	150

N. НЕРВНАЯ СИСТЕМА

N05 Психолептики

*N05A АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	
Дроперидол, раствор для инъекций 0,25 %	155
*N05C СНОТВОРНЫЕ И СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Валериана, настойка.....	160

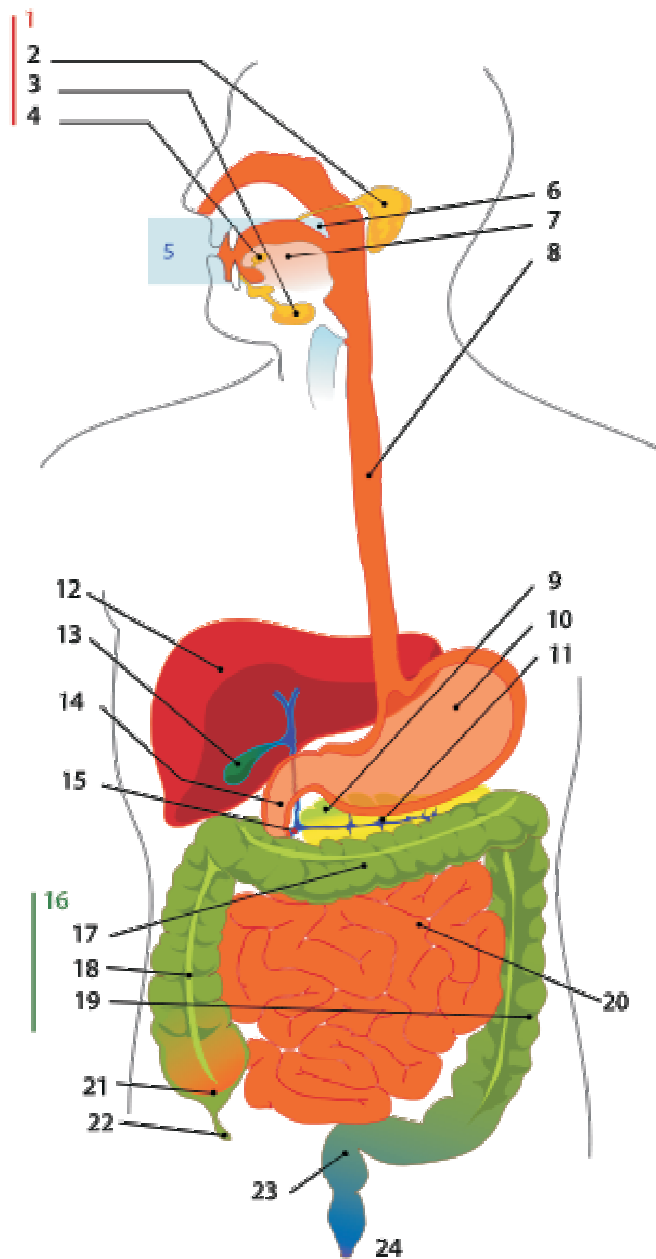


Схема пищеварительного тракта

1. Слюнные железы

2. Околоушная железа
3. Подчелюстная железа
4. Подъязычная железа

5. Ротовая полость

6. Глотка
7. Язык
8. Пищевод

9. Поджелудочная железа
10. Желудок
11. Проток поджелудочной железы

12. Печень
13. Желчный пузырь
14. Двенадцатиперстная кишка
15. Общий желчный проток

16. Ободочная кишка

17. Поперечная ободочная кишка
18. Восходящая ободочная кишка
19. Нисходящая ободочная кишка
20. Подвздошная кишка (тонкая кишка)
21. Слепая кишка
22. Аппендикс
23. Прямая кишка
24. Анальное отверстие

А. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Гефал-Белмед,

суспензия

Международное непатентованное название

Алюминия фосфат.
Aluminium phosphate.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения состояний, связанных с нарушением кислотности. Антациды.

Состав на одну бутылку:

Активное вещество: алюминия фосфата геля – 20,7 г.

Код АТХ: A02AB03.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Гефал-Белмед – невосасывающийся антацид, действующим началом которого является гель фосфата алюминия. Препарат обладает кислотонейтрализующим, адсорбирующим и обволакивающим действием. Быстро снижает внутриполостную кислотность желудочного сока до физиологических значений рН. На протяжении длительного времени поддерживает нормальный уровень кислотности в желудке, не нарушая условий пищеварения. Благодаря развитой поверхности частичек геля обладает способностью связывать и выводить из желудка токсические вещества. На слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта образует защитную пленку, способствующую восстановлению клеток слизистой и заживлению язв.

Фармакокинетика

При приеме лекарственного средства внутрь фосфат алюминия практически не поступает в системный кровоток. Выводится из организма с фекалиями.

Показания к применению

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь, эрозивные гастриты; как симптоматическое сред-

ство при диспепсии, отрыжке и изжоге, а также профилактически для предупреждения поражения слизистой оболочки при лечении препаратами, обладающими ulcerогенными свойствами.

Способ применения и дозы

Содержимое флакона перед употреблением интенсивно встряхивать в течение 1–2 минут. Взрослым принимать внутрь по 1–3 столовых ложки, детям от 12 до 15 лет – по 1–3 чайных ложки каждые 3–6 часов через 40–60 минут после еды и на ночь.

Побочное действие

При приеме в больших дозах и при длительном применении препарат может вызвать запор.

Противопоказания

Хроническая почечная недостаточность; гиперчувствительность или непереносимость препаратов, содержащих соли алюминия; выраженные запоры, детский возраст до 12 лет. *С осторожностью:* заболевания почек, цирроз печени, выраженная сердечная недостаточность; отеки; недавнее желудочно-кишечное кровотечение.

Передозировка

Симптомы: снижение моторики кишечника.

Лечение: назначение слабительных средств.

Особенности применения

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность соединений алюминия.

Исследования на людях показали, что алюминий накапливается в костной ткани недоношенных новорожденных. При длительном применении существует потенциальный риск нейротоксичности.

При одновременном применении с лекарственными средствами, имеющими лекарственную форму с покрытием кишечнорастворимой оболочкой, следует учитывать, что повышение pH желудка приводит к более быстрому разрушению кишечнорастворимой оболочкой.

Применение во время беременности и в период лактации. Применять во время беременности и в период лактации следует с особой осторожностью и только по назначению врача. При необходимости данное лекарственное средство при беременности используют только в низкой дозе, чтобы избежать накопления алюминия в костной ткани ребенка.

Меры предосторожности

Лекарственное средство в своем составе содержит сахар, что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом.

У пожилых пациентов возможно увеличение концентрации алюминия в сыворотке крови.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Снижает всасывание фуросемида, тетрациклинов, дигоксина, изониазида, индометацина, ранитидина (следует принимать не ранее чем через 2 часа после приема Гефала-Белмед). Одновременное применение лекарственного средства с ципрофлоксацином и офлоксацином приводит к снижению всасывания данных антибактериальных средств. При одновременном приеме лекарственных средств, содержащих железо, фторид натрия, с Гефалом-Белмед также может быть снижена их абсорбция. Поэтому рекомендуется разделение двухчасовым временным интервалом приема Гефала-Белмед и других лекарственных средств.

Гефал-Белмед не следует принимать одновременно с кислыми напитками (например, фруктовые соки, вино и т.д.), в противном случае нежелательное всасывание фосфата алюминия может быть увеличено.

Упаковка

По 230 г в бутылках; каждую бутылку помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: по 24 бутылки помещают в коробку из картона.

Биен,

капсулы 200 мг и 400 мг

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие противоязвенные средства.

Состав на одну капсулу

Биена 200 мг (с содержанием суммы этиловых эфиров жирных кислот не менее 160 мг и альфа-токоферилацетата 2 мг) или биена 400 мг (с содержанием суммы этиловых эфиров жирных кислот не менее 360 мг и альфа-токоферил-ацетата 4 мг); состав оболочки капсулы мягкой желатиновой: желатин, глицерин, метилпарагидроксibenзоат.

Биен – комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta*. Этиловых эфиров жирных кислот в биене содержится не менее 80%. В состав биена входят: этиловый эфир α -линоленовой кислоты (ω -3), этиловый эфир линолевой кислоты (ω -6), этиловый эфир γ -линоленовой кислоты (ω -6), этиловый эфир арахидоновой кислоты (ω -6), этиловый эфир эйкозодиеновой кислоты (ω -6), этиловый эфир эйкозатриеновой кислоты (ω -6), этиловый эфир пальмитиновой кислоты (ω -7), этиловый эфир пальмитолеиновой кислоты (ω -9), этиловый эфир олеиновой кислоты (ω -9), этиловый эфир стеариновой кислоты, этиловый эфир миристиновой кислоты.

Код АТХ: A02BX.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Биен по совокупности фармакологических эффектов относится к репаративным и цитопротекторным средствам. Препарат оказывает стимулирующее влияние на процесс заживления ран и ожогов кожи, слизистых оболочек. Установлена высокая эффективность препарата при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Лечебный эффект биена является дозозависимым и неспецифическим и поэтому препарат может быть использован и при других язвенно-некротических поражениях слизистых оболочек. В сравнительных исследованиях биен превосходит по активности к антисекреторным лекарственным препаратам. Биен не токсичен и при длительном применении не вызывает заметных функциональных, морфологических и биохимических изменений в организме.

Фармакокинетика

Арахидоновая кислота является предшественником биологически активных соединений – эйкозаноидов: диеновых простагландинов (простагландинов; простациклинов, тромбоксанов), тетраеновых лейкотриенов, тетраеновых липотриенов, липоксинов, гидроперокси- и гидроксиейкозаполиеновых кислот. Дигомо-γ-линоленовая кислота через Δ⁵-десатуразу превращается в арахидоновую кислоту, либо сама непосредственно участвует в синтезе эйкозаноидов. В процессе биотрансформации α-линоленовая кислота образует эйкозапентаеновую кислоту и докозагексаеновую кислоту, может принимать участие в образовании простагландинов и лейкотриенов через ряд промежуточных стадий. Из α-линоленовой кислоты образуются триеновые простагландинды (простагландинды; простациклины, тромбоксаны), пентаеновые лейкотриены, пентаеновые липотриены, липоксины, гидроперокси- и гидроксиейкозаполиеновые кислоты. Линолевая кислота является предшественником биосинтеза моноеновых простагландинов (простагландинов; простациклинов, тромбоксанов), а также триеновых лейкотриенов, триеновых липотриенов, липоксинов.

Показания к применению

Капсулы биена назначают для лечения язвы желудка и 12-перстной кишки, гастрита и дуоденита, вызванных лекарственными препаратами, кислотами и щелочами.

Препарат можно использовать для профилактики ulcerогенного поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у лиц, вынужденных длительно принимать нестероидные противовоспалительные средства.

Способ применения и режим дозирования

Для лечения язвы желудка и 12-перстной кишки и других ulcerогенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта используют биен в капсулах. Препарат рекомендуется принимать по 0,8–1,2 г на прием 3 раза в день за 20–30 минут до еды. В случае необходимости суточная доза препарата может быть увеличена до 5,4–8,0 г. Лечение продолжают до заживления язвенного дефекта слизистой оболочки. Препарат можно применять вместе с другими противоязвенными средствами.

Побочное действие

Возможны нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: дискомфорт, диарея, запор, тошнота, вздутие живота.

Противопоказания

Противопоказания к применению биена не установлены.

С *осторожностью*: артропатия, гиперчувствительность к препаратам полиненасыщенных жирных кислот, хронический панкреатит, диарея, выраженные нарушения функции печени, подагра, беременность, период лактации.

Передозировка

Случаев передозировки биена в капсулах не установлено.

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение – симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат можно назначать одновременно с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, другими лекарственными средствами, использующимися в комплексной терапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сердечно-сосудистыми средствами, антибиотиками, анальгетиками, препаратами, включенными в общепринятые схемы лечения раневых, язвенно-некротических поражений кожи и слизистых оболочек, ожогов и обморожений. Препарат уменьшает побочное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта нестероидных противовоспалительных средств. Прием биена должен проводиться не позднее, чем за 2 часа до применения антацидов, сукральфата и других лекарственных средств с адсорбирующим действием.

Упаковка

По 25 капсул в банки. Каждую банку в пачку.

Омепразол, капсулы 20 мг

Международное непатентованное название

Омепразол.
Omeprazole.

Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенное средство, ингибитор протонового насоса.

Состав

Каждая капсула содержит *активное вещество* омепразол (в виде пеллет омепразола) – 20 мг.

Код АТХ: A02BC01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Омепразол относится к группе лекарственных средств, подавляющих желудочную секрецию. Он ингибирует фермент H^+K^+ATP азу в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Это приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя. После перорального приема препарата антисекреторный эффект наступает в течение первого часа и сохраняется в течение 24 часов, максимум эффекта достигается через 2 часа. При прекращении поступления омепразола секреторная активность полностью восстанавливается через 3–5 суток. У больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH 3 в течение 17 ч.

Фармакокинетика

Омепразол заключен в кислотоустойчивые гранулы, которые растворяются в кишечнике. Омепразол быстро абсорбируется, пик концентрации в плазме достигается через 3–4 часа. Биодоступность лекарственного средства составляет 30–40%. Клиренс 500–600 мл/мин. Период полувыведения – 0,5–1 час. Связывание с белками плазмы достигает 90%. Омепразол практически полностью метаболизируется в печени и выводится в основном с мочой. У больных с хроническими заболеваниями почек (клиренс креатинина 10–62 мл/мин) распределение омепразола такое же, как у здоровых добровольцев. Поскольку почечная экскреция – основной путь выведения метаболитов омепразола, элиминация замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина. У пожилых пациентов элиминация омепразола снижается, а биодоступность увеличивается.

Показания к применению

Взрослые:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки;
- профилактика рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- лечение язв желудка;
- профилактика рецидивов язвенной болезни желудка;
- в комбинации с соответствующими антибиотиками для ликвидации *Helicobacter Pylori* при язвенной болезни;
- лечение НПВП-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки;
- профилактика НПВП-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с риском их возникновения;
- лечение рефлюкс-эзофагита;
- длительное лечение пациентов с исцеленным рефлюкс-эзофагитом;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- лечение синдрома Золлингера-Эллисона.

Дети от 1 года до 4 лет с массой тела 10 кг и более:

- лечение рефлюкс-эзофагита;
- симптоматическое лечение изжоги и регургитации кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Дети и подростки старше 4 лет:

- в комбинации с антибиотиками для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, вызванной *H.pylori*.

Способ применения и дозы

Дозировка у взрослых

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки. Рекомендуемая доза у пациентов с активной язвой двенадцатиперстной кишки – 20 мг один раз в день. У большинства пациентов заживление происходит в течение двух недель. Для тех пациентов, которые не могут быть полностью излечены после начального курса, заживление обычно происходит в течение последующих двух недель лечения. У больных с плохо реагирующей язвой двенадцатиперстной кишки рекомендуется доза 40 мг один раз в день, и излечение обычно достигается в течение четырех недель.

Предупреждение рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки. Для профилактики рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки *H. pylori* негативных пациентов, или когда ликвидация *H. pylori* не представляется возможным, рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день. У некоторых больных суточной дозы 10 мг может быть недостаточно. В случае неудачной терапии дозу можно увеличить до 40 мг один раз в день.

Лечение язвы желудка. Рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день. У большинства пациентов заживление происходит в течение четырех недель. Для тех пациентов, которые не могут быть полностью излечены после начального курса, заживление обычно происходит в течение еще четырех недель ле-

чения. У больных с плохо реагируемой язвенной болезнью желудка рекомендуется принимать 40 мг один раз в день, и излечение, как правило, достигается в течение восьми недель.

Предупреждение рецидивов язвенной болезни желудка

Для профилактики рецидивов у пациентов с плохо реагируемой язвенной болезнью желудка рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 40 мг один раз в день.

*Ликвидация *H. pylori* при язвенной болезни желудка*

Для искоренения *H. pylori* следует рассмотреть возможность выбора антибиотиков для конкретного пациента и выбор должен осуществляться в соответствии с данными относительно резистентности к антибиотикам:

- Омепразол 20 мг + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг, дважды в день в течение одной недели, или
- Омепразол 20 мг + кларитромицин 250 мг (или 500 мг) + метронидазол 400 мг (или 500 мг или тинидазол 500 мг), дважды в день в течение одной недели, или
- Омепразол 40 мг один раз в день с амоксициллином 500 мг и метронидазол 400 мг (или 500 мг или тинидазол 500 мг) и три раза в день в течение одной недели.

В каждом режиме, если пациент все еще *H. pylori* положителен, лечение может повториться.

Лечение НПВП-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Для лечения НПВП-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день. У большинства пациентов заживление происходит в течение четырех недель. Для тех пациентов, которые не могут быть полностью исцелены после начального курса, заживление обычно происходит в течение еще четырех недель лечения.

Предупреждение НПВП-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, находящихся в группе риска

Для профилактики НПВП-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов группы риска (возраст >60 лет; с леченой язвой желудка и двенадцатиперстной кишки ранее, с предыдущей историей кровотечений GI), рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день.

Лечение рефлюкс-эзофагита

Рекомендуемая доза составляет 20 мг один раз в день. У большинства пациентов заживление происходит в течение четырех недель. Для тех пациентов, которые не могут быть полностью излечены после начального курса, заживление обычно происходит в течение еще четырех недель лечения.

У пациентов с тяжелым эзофагитом рекомендуется принимать 40 мг один раз в день и излечение, как правило, достигается в течение восьми недель.

Долгосрочное лечение пациентов с рефлюкс-эзофагитом

Для долгосрочного лечения пациентов с рефлюкс-эзофагитом рекомендуемая доза составляет 10 мг один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 20–40 мг один раз в день.



Лечение симптоматическое гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. Пациенты могут адекватно реагировать и на дозу 10 мг в день, поэтому следует учитывать возможность индивидуального подбора дозы.

Если симптомы не исчезли после четырех недель лечения по 20 мг в сутки, пациента необходимо обследовать.

Лечение синдрома Золлингера-Эллисона

У пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона доза должна быть подобрана индивидуально, и лечение продолжается по клиническим показаниям столько времени, сколько потребуется. Рекомендуемая начальная доза 60 мг в сутки. Все пациенты с тяжелым течением заболевания и неадекватным ответом на другие виды лечения должны активно наблюдаться, и более чем у 90% пациентов лечение производится в дозе 20–120 мг в сутки. Когда доза превышает 80 мг, ее следует разделить на два приема в день.

Дозировка у детей

Лечение рефлюкс-эзофагита; симптоматическое лечение изжоги и регургитации кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В возрасте от 1 года, при массе тела 10–20 кг назначают по 10 мг один раз в день. Доза может быть увеличена до 20 мг один раз в день, если это необходимо.

В возрасте от 2 до 4 лет, при массе тела более 20 кг назначают по 20 мг один раз в день. Доза может быть увеличена до 40 мг один раз в день, если это необходимо.

При лечении рефлюкс-эзофагита длительность лечения составляет 4–8 недель. При симптоматическом лечении изжоги и регургитации кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 2–4 недели. Если исчезновения симптомов не было достигнуто через 2–4 недели, пациента необходимо обследовать.

Детям и подростками старше 4 лет

*Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, вызванной *H. pylori**

При выборе соответствующей комбинированной терапии, внимание должно уделяться относительно бактериальной резистентности, длительности лечения (чаще всего 7 дней, но иногда до 14 дней) и надлежащего использования антибактериальных средств.

Лечение должно проходить под контролем специалиста.

При массе тела 15–30 кг: омепразол 10 мг + амоксициллин 25 мг/кг массы тела + кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела – два раза в день в течение одной недели. При массе тела 31–40 кг: омепразол 20 мг + амоксициллин 750 мг + кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела – два раза в день в течение одной недели. При массе тела более 40 кг: омепразол 20 мг + амоксициллин 1 г + кларитромицин 500 мг – два раза в день в течение одной недели.

Рекомендуется принимать капсулы утром, желательно натощак, проглатывать целиком с половиной стакана воды. Капсулы не следует жевать или измельчать.

Для пациентов с нарушением функции глотания и для детей, которые не могут пить или глотать полутвердую пищу: открыть капсулу и размешать содержимое с половиной стакана питьевой воды или в слегка подкисленной жидкости, например, фруктовым соке или яблочном пюре. Раствор употребить сразу после приготовления, перемешать непосредственно перед приемом. Содержимое капсул не разжевывать.

Побочное действие

Наиболее распространенные побочные эффекты (1–10% всех пациентов) – это головная боль, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота.

Частота возникновения побочных реакций распределяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от 1/100 до 1/10), нечасто (от 1/1000 до 1/100), редко (от 1/10000 до 1/1000), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: редко: лейкопения, тромбоцитопения; очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко: реакции гиперчувствительности, например, лихорадка, ангионевротический отек и анафилактические реакции/шок.

Со стороны обмена веществ: редко: гипонатриемия; очень редко: гипомagnesия.

Психиатрические нарушения: неизвестно: бессонница; редко: возбуждение, спутанность сознания, депрессия; очень редко: агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: часто: головная боль; нечасто: головокружение, парестезии, сонливость; редко: нарушение вкуса.

Со стороны органов зрения: редко: затуманивание зрения.

Со стороны вестибулярного аппарата: нечасто: вертиго.

Со стороны дыхательной системы: редко: бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, рвота; редко: сухость во рту, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто: повышение уровня печеночных ферментов; редко: гепатит (с желтухой или без нее); очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предшествующими заболеваниями печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко: алопеция, фотосенсибилизация; очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко: артралгия, миалгия; очень редко: мышечная слабость.

Со стороны выделительной системы: редко: интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко: гинекомастия.

Прочие: нечасто: недомогание, периферические отеки; редко: повышенная потливость.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов лекарственного средства. Омепразол, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП) не должен использоваться одновременно с нелфинавиrom.

Передозировка

Симптомы: нарушение зрения, сонливость, возбуждение, головная боль, повышение потоотделения, сухость во рту, тошнота, тахикардия.

Лечение: специфического антидота не существует. Проводится симптоматическое лечение; диализ малоэффективен.

Особенности применения

Применение во время беременности и в период лактации. По результатам эпидемиологических исследований было показано, что применение омепразола во время беременности не оказывает отрицательного воздействия на здоровье плода/новорожденных. При употреблении в терапевтических дозах, омепразол выделяется с грудным молоком, но не влияет на здоровье новорожденного.

Меры предосторожности

При наличии любых тревожных симптомов (например, значительная необъяснимая потеря веса, повторяющаяся рвота, дисфагия, кровавая рвота или мелена) и если присутствует или подозревается язва желудка, то следует исключить злокачественный процесс, т.к. терапия может маскировать симптоматику и затруднить диагностику. Совместный прием ингибиторов протонной помпы и атазанавира не рекомендуется (см. «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»). Если комбинация атазанавира с ингибиторами протонной помпы является необходимой, рекомендуется тщательный медицинский контроль в сочетании с повышением дозы атазанавира до 400 мг и ритонавира до 100 мг, доза омепразола не должна превышать 20 мг.

Омепразол как препарат, блокирующий выработку кислоты, может уменьшать абсорбцию витамина В₁₂ (цианкобаламин), приводя к гипо- или ахлогидрии. Это необходимо учитывать у пациентов, теряющих массу тела или при длительной терапии.

Омепразол является ингибитором CYP2C19. Перед началом и окончанием лечения омепразолом следует оценить потенциальное взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися с помощью CYP2C19. Взаимодействие наблюдается между клопидогрелем и омепразолом (см. «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»). Клиническая значимость этих взаимодействий сомнительна, однако, в целях предосторожности, следует избегать совместного приема омепразола и клопедогреля.

Некоторые дети с хроническими заболеваниями могут нуждаться в длительной терапии, но это не рекомендуется.

Омепразол содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp-лактазы или глюкозо-галактозным нарушением всасывания, не должны принимать этот препарат.

Терапия ингибиторами протонной помпы приводит к повышению риска инфицирования желудочно-кишечного тракта возбудителями *Salmonella* и *Campylobacter*.

Если лечение продолжается более года, должен проводиться регулярный мониторинг состояния пациента.

Перед началом лечения необходимо исключить наличие злокачественного процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Следует учитывать, что в период лечения омепразолом может развиваться головокружение и др. нежелательные реакции, связанные с расстройством нервной системы, поэтому необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (см. раздел «Побочное действие»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

*Влияние омепразола на фармакокинетику других лекарственных средств
Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH*

Снижение кислотности внутри желудка, происходящее вследствие применения омепразола, может снижать или повышать абсорбцию лекарственных средств, абсорбция которых зависит от pH желудка.

Нелфинавир, атазанавир

Уровень нелфинавира и атазанавира в плазме снижается в случае совместного применения с омепразолом.

Совместный прием омепразола с нелфинавиром или атазанавиром противопоказан. Сопутствующий прием омепразола (40 мг один раз в сутки) снижает воздействие нелфинавира приблизительно на 40% и воздействие фармакологически активного метаболита М8 примерно на 75-90%. Взаимодействие также включает ингибирование CYP2C19.

Совместный прием омепразола (40 мг один раз в сутки) и атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг у здоровых добровольцев показал снижение воздействия атазанавира на 75%. Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсирует воздействие омепразола на активность атазанавира. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг один раз в день с атазанавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев показал снижение приблизительно на 30% активности атазанавира по сравнению с приемом атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг раз в день.

Дигоксин

Совместный прием омепразола (20 мг в день) и дигоксина у здоровых добровольцев повышает биоаккумуляцию дигоксина на 10%. Токсичность дигок-

сина отмечалась редко. Должна соблюдаться осторожность при назначении омепразола пожилым пациентам. Наблюдение за пациентами при применении дигоксина в таком случае должно быть усилено.

Клопидогрель

В перекрестных клинических испытаниях клопидогрель принимался один или вместе с омепразолом в течение 5 дней. Воздействие активных метаболитов клопидогреля снизилось на 47% (в первый день) и 42% (на пятый день) при одновременном приеме клопидогреля и омепразола, средняя величина ингибирования агрегации тромбоцитов была уменьшена на 47% (24 часа) и 30% (5 день). В другом исследовании было показано, что прием клопидогреля с омепразолом в различное время предотвращает их взаимодействие, что, вероятно, ведет к ингибирующему эффекту омепразола на CYP2C19.

Прочие лекарственные средства

Всасывание позаконазола, эрлотиниба, кетоконазола и итраконазола значительно уменьшается и клинический эффект этих лекарственных средств может быть снижен. Следует избегать одновременного использования с позаконазолом и эрлотинибом.

Лекарственные средства, метаболизирующиеся CYP2C19

Омепразол – умеренный ингибитор CYP2C19, главного фермента, участвующего в метаболизме омепразола. Таким образом, метаболизм сопутствующих активных субстанций, которые также метаболизируются при помощи CYP2C19, может быть снижен, и системное воздействие этих лекарственных средств повышено (например, R-варфарин и прочие антагонисты витамина K, цилостазол, диазепам и фенитоин).

Цилостазол

Омепразол, принимаемый здоровыми добровольцами в дозе 40 мг в перекрестном исследовании, повышает C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно, а одного из его активных метаболитов на 29% и 69% соответственно.

Фенитоин

В течении первых двух недель после начала применения омепразола рекомендуется наблюдение за концентрацией фенитоина в плазме и в случае, если доза фенитоина изменялась, перед окончанием лечения омепразолом должны проводиться мониторинг и соответствующая корректировка препарата.

Неизвестный механизм

Саквинавир

В результате совместного применения омепразола с саквинавиром/ритонавиром плазменный уровень саквинавира повышается приблизительно на 70%, при этом хорошо переносится ВИЧ-инфицированными пациентами.

Такролимус

Отмечался рост сывороточного уровня такролимуса при одновременном приеме его с омепразолом. При этом необходимо контролировать функцию почек (клиренс креатинина). При необходимости доза такролимуса корректируется.

*Влияние прочих лекарственных средств на фармакокинетику омепразола
Ингибиторы CYP2C19 и/или CYP3A4*

Поскольку омепразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, известные лекарственные средства, которые ингибируют CYP2C19 или CYP3A4 (такие как кларитромицин и вориконазол) могут привести к возрастанию уровня омепразола в крови путем снижения скорости метаболизма. Совместное применение вориконазола приводит к усилению активности омепразола более чем в два раза. Высокие дозы омепразола хорошо переносятся и корректировки дозы в целом не требуется. В то же время, доза должна быть откорректирована у пациентов с печеночной недостаточностью и в случае, если назначено длительное лечение.

Индукторы CYP2C19 и CYP3A4

Известные лекарственные средства, индуцирующие CYP2C19 и/или CYP3A4 (такие как рифампицин и зверобой) могут привести к снижению сывороточного уровня омепразола вследствие повышения скорости его метаболизма.

Упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку, 3 контурные ячейковые упаковки в пачку из картона коробочного.

Произведено:

Джагсонпал Фармасьютикалз Лтд., Индия.

Расфасовано и упаковано:

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь.

Пантопразол,

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг

Международное непатентованное название

Пантопразол.

Pantoprazole.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы протонной помпы.

Состав

Каждая таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, содержит: *активное вещество*: пантопразол (в виде пантопразола натрия сесквигидрата) – 40,0 мг.

Код АТХ: A02BC02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке путем специфической блокады протонных насосов париетальных клеток. Пантопразол преобразуется в свою активную форму, циклический сульфенамид, в кислотной среде в париетальных клетках, где он ингибирует ферменты H^+K^+ATP азы, т.е. заключительную стадию образования соляной кислоты в желудке. Ингибирование зависит от дозы и влияет как на базальную, так и на стимулированную секрецию кислоты. У большинства пациентов устранение симптомов изжоги и кислотного рефлюкса достигается за первую неделю. Пантопразол уменьшает кислотность в желудке и тем самым увеличивает уровень гастрина пропорционально снижению кислотности. Повышение содержания гастрина имеет обратимый характер. Т.к. препарат связывается с ферментом дистальным по отношению к рецептору, он может ингибировать секрецию соляной кислоты, независимо от стимуляции другими веществами (ацетилхолин, гистамин, гастрин). Эффект одинаков, независимо от того, принимается активное вещество перорально или внутривенно.

Уровень гастрина в крови натощак повышается под действием Пантопразола. При кратковременном использовании чаще всего данный уровень не превышает верхний предел нормы. В процессе долгосрочного лечения, уровень гастрина удваивается в большинстве случаев. Избыточное увеличение происходит редко. В результате, в небольшом количестве случаев, в процессе долгосрочного лечения наблюдается незначительное или умеренное увеличение количества специфических эндокринных клеток (от простых случаев до аденоматоидной гипер-

плазии). Однако, в соответствии с исследованиями, проводимыми до настоящего времени, образование предшественников карциноидов (атипичная гиперплазия) или гастрильных карциноидов, как было обнаружено в экспериментах на животных, не наблюдалось у людей.

Клиническая эффективность

В ретроспективном анализе 17 исследований на 5960 пациентах с гастроэзофагальным рефлюксом, которые получали лечение пантопразолом 20 мг, была проведена оценка симптомов, связанных с кислотным рефлюксом, например изжога и кислотная регургитация, в соответствии со стандартизированной методологией. Выбранные для исследования случаи должны были иметь хотя бы одну запись о симптоме кислотного рефлюкса за две недели. Диагноз гастроэзофагальный рефлюкс в данных исследованиях основывался на эндоскопической оценке, за исключением одного исследования, в котором отбор пациентов проводился исключительно на симптоматологии. В данных исследованиях, процент пациентов, полностью избавившихся от изжоги через 7 дней, составил 54,0–80,6% в группе принимавшей пантопразол. Через 14 и 28 дней полное избавление от изжоги было установлено у 62,9–88,6% и 68,1–92,3% пациентов соответственно.

Для полного избавления от кислотной регургитации, были получены похожие результаты, как в случае с изжогой. Через 7 дней процент пациентов, полностью избавившихся от кислотной регургитации, составил 61,5–84,4%, после 14 дней 67,7–90,4% и через 28 дней 75,2–94,5%.

Пантопразол стабильно показывал лучшую эффективность, чем антагонисты H_2 -рецепторов, и не хуже, чем другие ингибиторы протонной помпы. Облегчения симптомов кислотного рефлюкса в значительной степени зависело от исходной стадии гастроэзофагального рефлюкса.

Фармакокинетика

Фармакокинетика одинакова как после однократного, так и после многократного применения препарата. В диапазоне дозировки 10–80 мг кинетика уровня пантопразола в плазме является линейной после перорального и внутривенного приема.

Всасывание

Пантопразол полностью и быстро всасывается после перорального применения. Абсолютная биодоступность была установлена на уровне приблизительно 77%. В среднем, примерно через 2,0–2,5 часа после введения перорально однократной дозы 20 мг (T_{max}), достигается максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}), составляющая приблизительно 1–1,5 мг/мл, и данные значения остаются постоянными после повторных введений. Одновременный прием пищи не оказал влияния на биодоступность (AUC или C_{max}), но увеличил вариативность времени задержки (T_{lag}).

Распространение

Объем распространения составляет приблизительно 0,15 л/кг и связывание с протеинами сыворотки крови составляет приблизительно 98%.

Метаболизм и выведение

Скорость выведения составляет примерно 0,1 л/ч/кг, а конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно 1 ч. Имеются данные о нескольких случаях увеличения периода полувыведения. Из-за специфического связывания пантопризола с протонными помпами в пределах париетальной клетки, период полувыведения не соотносится с более длительным периодом действия (ингибирование секреции кислоты).

Пантопризол метаболизируется в печени. Выведение почками представляет основной путь выведения (приблизительно 80%) метаболитов пантопризола. В небольшом количестве выводится с калом.

Основной метаболит в сыворотке и моче – десметилпантопризол, который соединяется с сульфатом. Период полувыведения основного метаболита (примерно 1,5 часа) не является более продолжительным, чем для пантопризола.

Специальные группы населения

Нарушение почечной функции

Снижения дозы не требуется пациентам с нарушением почечной функции (включая пациентов, находящихся на гемодиализе). Как и в случае со здоровыми добровольцами, период полувыведения пантопризола непродолжительный. Хотя главный метаболит обладает более длительным периодом полувыведения, выведение проходит быстро и не происходит аккумуляции.

Нарушение функции печени

После приема пантопризола пациентами с циррозом печени (классы А и В по классификации Чайлда-Пью) значение периода полувыведения увеличивается до 3–7 ч и значение AUC увеличивается в 3–6 раз, в то время как C_{max} увеличилась только в 1,3 раза, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пожилые пациенты

Небольшое увеличение AUC и C_{max} у пожилых пациентов, по сравнению с молодыми пациентами, не было клинически доказано.

Показания к применению

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит;
- радикация *Helicobacter pylori* (в составе комплексной терапии);
- язва двенадцатиперстной кишки;
- язва желудка;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические гиперсекреторные заболевания.

Способ применения и дозы

Внутрь, до еды (обычно перед завтраком), запивая необходимым количеством воды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефлюкс-эзофагита

По 1 таблетке Пантопразола в день. В отдельных случаях дозу можно увеличить до 2 таблеток Пантопразола в день. Обычно требуется 4 недели для лечения рефлюксного воспаления пищевода. При необходимости продолжительность лечения увеличивают до 8 недель.

Взрослые

Эрадикация Helicobacter pylori (в комплексной терапии)

У *Helicobacter pylori*-положительных пациентов, эрадикация микроорганизмов достигается при помощи комбинированной терапии.

В комбинированной терапии по эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, вторую таблетку Пантопразола необходимо принимать до ужина. Комбинированная терапия проводится обычно в течение 7–10 дней и может продлеваться максимум до двух недель. Если для излечения язвы, требуется дальнейшее лечение Пантопразолом, необходимо рассмотреть рекомендации по дозировке для лечения язвы двенадцатиперстной кишки и желудка.

Лечение язвы желудка

По 1 таблетке Пантопразола в день. В отдельных случаях дозу можно увеличить до 2 таблеток Пантопразола в день. Обычно требуется 4 недели для лечения язвы желудка. При необходимости продолжительность лечения увеличивают до 8 недель.

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки

По 1 таблетке Пантопразола в день. В отдельных случаях дозу можно увеличить до 2 таблеток Пантопразола в день. Обычно требуется 2 недели для лечения язвы двенадцатиперстной кишки. При необходимости продолжительность лечения увеличивают до 4 недель.

Синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические гиперсекреторные заболевания

Для длительного лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных заболеваний, лечение начинают с ежедневной дозы 80 мг (2 таблетки Пантопразола по 40 мг). После чего дозу можно повышать или понижать по мере необходимости, руководствуясь показателями секреции кислоты желудочного сока. При ежедневной дозировке свыше 80 мг, дозу необходимо разделить и применять дважды в день. Возможно временное увеличение дозировки более 160 мг, но только на время, необходимое для адекватного подавления секреции соляной кислоты. Длительность лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных заболеваний не ограничена и может проводиться, в соответствии с клинической необходимостью.

Дети в возрасте до 12 лет

Пантопразол не рекомендуется к применению у детей в возрасте до 12 лет из-за недостатка данных, имеющихся для данной возрастной группы.

Специальные группы населения

Для пациентов с дисфункцией печени тяжелой степени необходимо уменьшать дозу до 1 таблетки (40 мг Пантопразола) каждый день. Более того, необхо-



димо отслеживать уровень ферментов печени у таких пациентов в ходе лечения Пантопразолом. В случае повышения уровня ферментов печени, необходимо прекратить прием Пантопразола.

Нельзя превышать ежедневную дозу 40 мг Пантопразола при лечении *пожилых пациентов или пациентов с нарушением функций почек*. Исключение составляет комбинированная терапия для эрадикации *Helicobacter pylori*, когда пожилые пациенты должны принимать обычную дозу Пантопразола (2×40 мг/день) в процессе лечения.

Побочное действие

Приблизительно у 5% пациентов могут проявиться побочные эффекты препарата. Наиболее частые побочные эффекты: диарея и головная боль – проявляются приблизительно у 1% пациентов.

Побочные эффекты приведены в соответствии со следующей классификацией частоты: очень частые (>1/10), частые (>1/100 – <1/10), нечастые (>1/1000 – <1/100), редкие (>1/10 000 – <1/1000), очень редкие (<1/10 000), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Были зафиксированы следующие нежелательные побочные эффекты Пантопразола:

Со стороны органов кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны нервной системы и органов чувств: нечасто – головная боль, головокружение, нарушение сна. Редко – нарушение остроты зрения, депрессия (и аггравация). Очень редко – дезориентация. Частота неизвестна – галлюцинации, помрачение сознания (в особенности у пациентов ранее предрасположенных к этому, а также обострение данных симптомов в случае их наличия ранее).

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – диарея, тошнота, рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, боль и дискомфорт в животе.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – интерстициальный нефрит.

Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь, экзантема, зуд. Редко: крапивница, отек Квинке. Частота не известна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, фотосенсибилизация.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – артралгия, миалгия.

Со стороны обмена веществ и водно-электролитного обмена: редко – гиперлипемия и повышение уровня жиров (триглицериды, холестерол), изменение массы тела. Частота не известна – гипонатриемия.

Со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение уровня ферментов печени (трансаминазы, γ-GT). Редко – повышение уров-

ня билирубина. Частота неизвестна – гепатоцеллюлярное повреждение печени.

Прочие: не часто – астения, дисфория, утомляемость. Редко – повышение температуры тела, периферический отек.

Противопоказания

Гиперчувствительность к Пантопрозолу, сое или другим компонентам препарата. Одновременный прием атазанавира. Из-за недостаточного количества данных не рекомендуется использование Пантопрозола для лечения детей до 12 лет.

С осторожностью: беременность, период лактации, печеночная недостаточность.

Передозировка

Сведений по передозировке не имеется. Дозы до 240 мг, применяемые внутривенно в течение 2 минут, переносились хорошо. Поскольку Пантопрозол в значительной степени связывается с протеинами плазмы крови, он плохо подвергается гемодиализу. В случае передозировки с клиническими признаками интоксикации, помимо симптоматического и поддерживающего лечения, каких-либо отдельных терапевтических рекомендаций не имеется.

Особенности применения

Применение во время беременности и в период лактации. Опыт применения Пантопрозола беременными женщинами очень ограничен. В исследованиях репродуктивности на животных наблюдались признаки небольшой фетотоксичности. Доклинические исследования не выявили признаков снижения фертильности или каких-либо тератогенных эффектов. Потенциальный риск применения препарата у человека остается неизвестным. Данное лекарственное средство не рекомендуется использовать во время беременности.

Данные о выделении Пантопрозола в грудное молоко у человека отсутствуют. Поскольку возможность риска для ребенка полностью не исключается, необходимо прервать кормление грудью при лечении Пантопрозолом.

Меры предосторожности

Пациенты с продолжительными рецидивирующими симптомами диспепсии желудка или изжогой должны регулярно посещать врача. Пациентам старше 55 лет особенно важно сообщать своему врачу о факте ежедневного приема какого-либо безрецептурного препарата для устранения диспепсии или изжоги.

Пациенты не должны одновременно принимать какой-либо другой ингибитор протонной помпы или антагонист H_2 -рецепторов.

Если пациентам необходимо проведение эндоскопии или уреазного дыхательного теста, то перед приемом этого лекарственного средства они должны проконсультироваться со своим врачом.

Пациентам нужно разъяснять, что прием таблеток не обеспечивает мгновенного облегчения. Купирование симптомов может начаться примерно через день от начала лечения Пантопразолом, но может оказаться, что для полного исчезновения изжоги будет необходимо принимать препарат в течение 7 дней. Пациенты не должны принимать препарат как профилактическое средство.

Сниженная кислотность желудочного сока, возникшая по любым причинам, включая применение ингибиторов протонной помпы, увеличивает количество бактерий, которые обычно имеются в желудочно-кишечном тракте в норме. Лечение препаратами, снижающими кислотность, приводит к небольшому увеличению риска развития инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызываемых *Salmonella*, *Campylobacter*, или *C. difficile*.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. В связи с риском развития побочных реакций во время лечения препаратом необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пантопразол может снизить всасывание активных веществ, биодоступность которых зависит от уровня pH в желудке (например, соли железа, кетоконазол). Было продемонстрировано, что одновременное применение атазанавира 300 мг или ритонавира 100 мг с омепразолом (40 мг раз в день) или атазанавира 400 мг с лансопразолом (60 мг однократная доза) здоровыми добровольцами привело к существенному снижению биодоступности атазанавира. Всасывание атазанавира зависит от уровня pH. Поэтому Пантопразол нельзя применять одновременно с атазанавиром.

Пантопразол метаболизируется в печени с помощью ферментной системы цитохрома P450. Нельзя исключить взаимодействие Пантопразола с другими веществами, которые метаболизируются той же ферментной системой. Однако, не наблюдалось каких-либо клинически значимых взаимодействий в отдельных исследованиях с карбамазепином, кофеином, диазепамом, диклофенаком, дигоксином, этанолом, глибенкламидом, метопрололом, напроксеном, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином и оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол.

Не наблюдалось взаимодействия в ходе одновременного приема с варфарином в клинических фармакокинетических исследованиях. В ходе одновременного лечения в постмаркетинговый период было зафиксировано несколько отдельных случаев изменений Международного нормализованного отношения (МНО). Поэтому пациентам, принимающим непрямые антикоагулянты (например, фенпрокумон или варфарин), рекомендуется отслеживать протромбиновое время/МНО после начала и прекращения приема Пантопразола или в ходе его нерегулярного применения.

Взаимодействия с одновременно принимаемыми антацидами не наблюдалось.

Упаковка

По 14 или 28 таблеток в банки полимерные, укупоренные крышкой, натягиваемой с контролем первого вскрытия. Каждую банку помещают в пачку из картона.

Произведено:

«Джубилант Лайф Сайенсис Лимитед», Индия

Расфасовано и упаковано:

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь.

Дротаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 20 мг/мл

Международное непатентованное название

Дротаверин.
Drotaverine.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ. Синтетические спазмолитики и холиноблокаторы.

Состав на одну ампулу

Активное вещество: дротаверина гидрохлорид – 40 мг.

Код АТХ: A03AD02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Миотропный спазмолитик. По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к папаверину, но обладает более сильным и продолжительным действием. Уменьшает поступление ионизированного кальция в гладкомышечные клетки за счет ингибирования фосфодиэстеразы и внутриклеточного накопления цАМФ.

Оказывает выраженное и длительное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и сосудов. Расширяет кровеносные сосуды, вызывает умеренное снижение артериального давления, повышает минутный объем сердца, оказывает некоторое антиаритмическое действие. Снижает тонус сосудов головного мозга и увеличивает их кровенаполнение. Практически не влияет на вегетативную нервную систему и не проникает в центральную нервную систему. Дротаверин не оказывает антихолинэргического действия, поэтому в отличие от холинолитических спазмолитиков может применяться у больных глаукомой.

Фармакокинетика

Связывается с белками плазмы на 95–98%. Равномерно распределяется в тканях, проникает в гладкомышечные клетки. Не проникает через ГЭБ. Дротаверин и/или его метаболиты могут незначительно проникать через плацентарный барьер. Экскретируется, главным образом, почками, в меньшей степени – с желчью. Неизмененный дротаверин в моче не обнаруживается. Период полувыведения препарата при внутривенном введении составляет 2,4 часа.

Показания к применению

Спазмы гладких мышц при заболеваниях желчного пузыря: холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит.

Спазмы гладких мышц при заболеваниях мочевыводящих путей и почек: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит.

Адьювантная терапия (если пациенту не следует давать таблетки): спазмы мышц желудочно-кишечного происхождения: желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, кардио- и пилороспазм, энтерит, колит; гинекологические заболевания: дисменорея.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутримышечного, подкожного, внутривенного введения. Взрослым и детям старше 12 лет средняя суточная доза составляет 40–240 мг (по 2–12 мл раствора 20 мг/мл), разделенная на 1–3 внутримышечных или подкожных введений.

При острой почечной и/или печеночной колике препарат вводят внутривенно медленно в дозах 40–80 мг (по 2–4 мл раствора 20 мг/мл).

При нарушениях периферического кровообращения (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно) допускается внутриартериальное введение (медленно!).

Для укорочения фазы раскрытия шейки матки во время физиологических родов в начале периода растяжения дротаверина гидрохлорид вводят внутримышечно в дозе 40 мг однократно, при неудовлетворительном эффекте – повторно, однократно, в течение 2 ч.

Побочное действие

После парентерального (преимущественно внутривенного) введения возможно возникновение чувства жара, головокружение, головная боль (редко), бессонница; могут наблюдаться аритмии (редко), гипотензия, коллапс, учащенное сердцебиение, потливость, тошнота, запор. У отдельных больных, особенно у пациентов, обладающих повышенной чувствительностью к бисульфитам, возможны аллергические реакции – как правило, явления аллергического дерматита, ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд; очень редко, у пациентов с астмой или аллергическими реакциями в анамнезе, возможны анафилактические реакции, бронхоспазм.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу (дротаверина гидрохлорид) или к любому из вспомогательных компонентов; тяжелая печеночная или почечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса), АВ блокада II и III степени, кардиогенный шок, артериальная гипотензия, детский возраст младше 12 лет.

Передозировка

Симптомы: коллапс, атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, паралич дыхательного центра.

Лечение: симптоматическая терапия (специфического антидота нет).



Особенности применения

При внутривенном введении препарата больной должен находиться в положении лежа в связи с опасностью коллапса.

Применение во время беременности и в период лактации. Применение препарата во время беременности допускается только после тщательного взвешивания соотношения реальной пользы для матери и потенциального риска для плода. В связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата в период лактации не рекомендуется. В случае необходимости, следует прекратить грудное вскармливание на период лечения препаратом.

Меры предосторожности

Препарат ограниченно применяют у пациентов с аденомой предстательной железы (в связи с расслаблением детрузора мочевого пузыря может произойти задержка мочеотделения); с осторожностью применяют при выраженном атеросклерозе коронарных артерий, закрытоугольной глаукоме.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами. После парентерального, особенно внутривенного введения, рекомендуется воздержаться от управления автотранспортом и работы на сложном машинном оборудовании в течение 1 часа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает эффект других спазмолитиков (в том числе М-холиноблокаторов), гипотензию, вызываемую трициклическими антидепрессантами, хинидином, прокаинамидом. Уменьшает спазмогенную активность морфина, антипаркинсонические свойства леводопы (наблюдаются усиление тремора и ригидности).

Надежность устранения спазма повышает фенобарбитал.

Упаковка

В ампулах 2 мл в контурной ячейковой упаковке № 5×1, № 5×2.

Дротаверина гидрохлорид, таблетки 40 мг

Международное непатентованное название

Дротаверин.
Drotaverine.

Фармакотерапевтическая группа

Синтетические спазмолитики. Производные папаверина.

Состав

Активное вещество: дротаверина гидрохлорид – 40 мг.

Код АТХ: A03AD02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Дротаверина гидрохлорид оказывает спазмолитическое, миотропное, сосудорасширяющее, гипотензивное действие.

Снижает поступление активного кальция в гладкомышечные клетки за счет ингибирования фосфодиэстеразы IV, что приводит к накоплению внутриклеточного цАМФ и как следствие к инактивации легкой цепочки киназы миозина, в результате чего происходит расслабление гладкой мускулатуры. Независимо от типа вегетативной иннервации, дротаверин действует на гладкие мышцы в желудочно-кишечном тракте, желчной, мочеполовой и сосудистой системах. Вызывает умеренное снижение артериального давления, повышает минутный объем сердца, оказывает некоторое антиаритмическое действие. Снижает тонус сосудов головного мозга и увеличивает их кровенаполнение. Практически не влияет на центральную нервную систему и вегетативную нервную систему.

Превосходит папаверин по эффективности и продолжительности действия. Препарат в несколько раз менее токсичен, чем папаверин, поэтому ему отдают предпочтение при различных вазоспастических реакциях и спазмах гладкомышечных органов.

Фармакокинетика

Высокая абсорбция, период полуабсорбции – 12 мин. Биодоступность составляет около 100%. Равномерно распределяется в тканях, проникает в гладкомышечные клетки. Связь с белками плазмы – 95-98%. В основном выводится почками, в меньшей степени – с желчью. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания к применению

Спазм гладкой мускулатуры внутренних органов (почечная колика, желчная колика, кишечная колика, дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря по гиперкинетическому типу, холецистит, постхолецистэктомический синдром); пиелит.

В составе комбинированной терапии: пилороспазм, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, спастические запоры, спастический колит, проктит, тенезмы.

Тензорная головная боль.

Альгодисменорея, угрожающий выкидыш, угрожающие преждевременные роды; спазм зева матки во время родов, затяжное раскрытие зева, послеродовые схватки.

При проведении некоторых инструментальных исследований, холецистографии.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь. *Взрослым* назначают по 40–80 мг (1–2 таблетки) 2–3 раза в сутки. *Для взрослых* максимальная разовая доза – 80 мг, максимальная суточная доза – 240 мг.

Детям в возрасте 6–12 лет назначают по 20 мг ($1/2$ таблетки) 1–2 раза в сутки. *Для детей в возрасте 6–12 лет* максимальная разовая доза – 20 мг, максимальная суточная доза – 120 мг. *Детям старше 12 лет* назначают в дозе для взрослых.

Побочное действие

Гиперчувствительность, выраженная печеночная и почечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада II–III степени, детский возраст до 6 лет.

С осторожностью. Аденома предстательной железы (в связи с расслаблением детрузора мочевого пузыря может произойти задержка мочеотделения); выраженный атеросклероз коронарных артерий, артериальная гипотензия, период беременности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу (дротаверина гидрохлорид) или к любому из вспомогательных компонентов; тяжелая печеночная или почечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса), AV блокада II и III степени, кардиогенный шок, артериальная гипотензия, детский возраст младше 12 лет.

Передозировка

Симптомы: коллапс, атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, паралич дыхательного центра.

Лечение: симптоматическая терапия (специфического антидота нет).

Особенности применения

При лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки применяют в сочетании с другими противоязвенными лекарственными средствами.

Может использоваться в составе комбинированной терапии для купирования гипертонического криза.

Возможно применение у больных с ишемической болезнью сердца, сочетающейся с гастритом, холециститом, колитом, когда приступы стенокардии могут провоцироваться спазмами полых органов пищеварительного аппарата по типу висцерально-коронарного рефлекса.

Меры предосторожности

Дротаверин гидрохлорид не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает эффект других спазмолитиков; гипотонию, вызванную трициклическими антидепрессантами, хинидином, новокаиномидом. При одновременном применении дротаверин гидрохлорид может ослабить противопаркинсонический эффект леводопы, уменьшает спастические эффекты морфина.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной безъячейковой упаковке или в контурной ячейковой упаковке. Одну контурную безъячейковую; одну, две контурные ячейковые упаковки помещают в пачку. Упаковка для стационаров: 400 контурных ячейковых или 150 контурных безъячейковых упаковок помещают в коробку из картона.

Трописетрон, раствор для внутривенного введения 1 мг/мл

Международное непатентованное название

Трописетрон.
Tropisetron.

Фармакотерапевтическая группа

Противорвотные средства и средства для устранения тошноты.

Состав

На одну ампулу *активное вещество*: трописетрон (в виде трописетрона гидрохлорида) – 5 мг.

Код АТХ: А04АА03.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Оказывает противорвотное действие. Селективно блокирует пресинаптические 5-НТЗ-рецепторы периферических нейронов и ЦНС, вследствие чего угнетается рвотный рефлекс. Блокирует рвотный рефлекс (и сопровождающее его чувство тошноты), вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами, стимулирующими выброс серотонина (5-НТЗ) из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, а также синдром послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Продолжительность эффекта составляет 24 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Сохраняет эффективность при использовании во время повторных курсов химиотерапии. В отличие от ряда других препаратов, применяемых для предотвращения тошноты и рвоты, трописетрон не вызывает экстрапирамидных побочных расстройств (мышечная ригидность, гипокинезия, тремор головы и рук). Оказывает дополнительное прямое воздействие на 5-НТЗ-серотониновые рецепторы в ЦНС, которые опосредуют передачу импульсов по *n. vagus* на клетку – мишень.

Фармакокинетика

Всасывание. Трописетрон всасывается из желудочно-кишечного тракта почти полностью (более, чем на 95%). Период полуабсорбции составляет в среднем около 20 мин. Распределение. Неспецифическое связывание трописетрона с белками плазмы (преимущественно с альфа1-гликопротеинами) составляет 71%. Объем распределения у взрослых составляет от 400 до 600 л; у детей в возрасте от 3 до 6 лет – около 145 л, у детей в возрасте от 7 до 15 лет – примерно 265 л.

Метаболизм. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 3 часов. Биодоступность зависит от величины дозы: после приема препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60% и повышается (вплоть до 100%) по-

сле приема препарата в дозе 45 мг. Значения биодоступности и конечного периода полувыведения у детей сходны с соответствующими показателями, наблюдавшимися у здоровых добровольцев. Метаболизм трописетрона осуществляется путем гидроксирования в 5, 6 или 7 положениях индольного кольца, с последующей реакцией конъюгации с образованием глюкуронида или сульфата и выведением с мочой или с желчью (соотношение содержания метаболитов в моче и кале составляет 5:1). Активность метаболитов трописетрона в отношении 5-HT₃-рецепторов значительно снижена, и они не участвуют в реализации фармакологического действия препарата. Метаболизм трописетрона имеет связь с генетически детерминированным полиморфизмом спартеина/дебризохина. Известно, что около 8 % лиц европеоидной расы имеют низкий метаболизм спартеина/дебризохина.

При повторных назначениях трописетрона в дозах, превышающих 10 мг два раза в день, может произойти насыщение ферментной системы печени, участвующей в метаболизме трописетрона, что может привести к дозозависимому повышению уровней трописетрона в плазме. Однако, у лиц, плохо метаболизирующих трописетрон, применение таких доз препарата не приводит к увеличению концентрации препарата в плазме выше переносимых значений. В случае применения трописетрона с целью предупреждения тошноты и рвоты во время противоопухолевой химиотерапии на протяжении 6 дней и более в дозе 5 мг один раз в день, накопление трописетрона не имеет клинического значения.

Выведение. У лиц, быстро метаболизирующих трописетрон, период полувыведения (бета-фаза) составляет около 8 часов; у пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, величина этого показателя может удлиниться до 45 ч.

Общий клиренс трописетрона составляет около 1 л/мин, при этом почечный клиренс составляет около 10% от этой величины. У пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, общий клиренс снижается до 0,1–0,2 л/мин, при этом величина почечного клиренса не изменяется. Снижение внепочечного клиренса приводит примерно к 4–5-кратному удлинению периода полувыведения и к 5–7-кратному повышению значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Величина максимальной концентрации и объем распределения у таких пациентов не отличаются от соответствующих показателей у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон. У пациентов с низким уровнем метаболизма трописетрона доля неизмененного препарата, выводящегося с мочой, выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон.

Показания к применению

Предупреждение тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии.

Устранение тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде.

Предупреждение тошноты и рвоты, возникающих после гинекологических интраабдоминальных хирургических вмешательств. С целью достижения оптимальной величины соотношения «эффект/риск» применение препарата должно ограничиваться пациентками, в анамнезе которых имеются сведения о развитии послеоперационной тошноты и рвоты.

Способ применения и дозы

Предупреждение тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии

Взрослые. Взрослым Трописетрон рекомендуется в виде 6-дневных курсов по 5 мг/сут.

В первый день назначают в/в, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии: в виде инфузии (после предварительного разведения), или в виде медленной инъекции (не менее 1 мин). Для инфузионного введения препарат разводят такими общеупотребительными растворами для инфузий, как изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, 5% раствор декстрозы. Затем со 2-го по 6-ой день препарат назначают внутрь.

Если применение одного Трописетрона оказывает недостаточное противорвотное действие, лечебный эффект препарата может быть усилен назначением дексаметазона. Внутрь препарат следует принимать утром, запивая водой, сразу же после вставания, за 1 ч до приема пищи.

Дети. У детей старше 2-х лет рекомендуемая доза Трописетрона составляет 0,2 мг/кг; максимальная суточная доза – до 5 мг. В первый день, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии, рекомендуется в/в введение в виде инфузии (после предварительного разведения). Затем со 2-го по, 6-ой день препарат назначают внутрь. У детей с массой тела 25 кг и выше рекомендуемая суточная доза для приема внутрь составляет 5 мг. При невозможности перорального приема допускается инфузионное введение препарата в дозе 5 мг/сутки на протяжении не более 5 суток. Трописетрон может быть назначен в виде раствора для приема внутрь, сразу же после разведения соответствующего количества Трописетрона, содержащегося в ампуле, апельсиновым соком или другим напитком, и должен приниматься утром, за 1 ч до приема пищи.

Устранение и предупреждение тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде

Взрослые. Рекомендуется в/в введение Трописетрона в дозе 2 мг в виде инфузии (после предварительного разведения), или в виде медленной инъекции (не менее 30 сек). Для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих в послеоперационном периоде, Трописетрон следует применять незадолго до введения наркоза.

Нарушение функции печени и почек.

У пациентов с острым гепатитом или с жировой дистрофией печени изменений фармакокинетики трописетрона не отмечается. У пациентов с циррозом печени или нарушениями функции почек концентрации трописетрона в плазме могут превышать (максимально на 50%) те показатели, которые выявляются у здоровых добровольцев, относящихся к группе лиц с высоким уровнем метаболизма спартеина/дебризохина. Тем не менее, при применении препарата у таких пациентов коррекции режима дозирования препарата не требуется.

Пожилые лица. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Побочное действие

При применении препарата в рекомендуемых дозах нежелательные эффекты имеют преходящий характер. При применении трописетрона возможны головная боль, запор, головокружение, усталость, боли в животе, диарея, аритмия, эритема, сыпь.

Так же, как и в случае применения других антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, редко наблюдаются реакции гиперчувствительности («реакции I-го типа»), характеризующиеся одним или несколькими следующими симптомами: чувство прилива крови к лицу и/или генерализованная крапивница, чувство тяжести за грудиной, одышка, остро развивающийся бронхоспазм, артериальная гипотензия.

Сообщалось об очень редких случаях коллапса, обморока или остановки сердца, но причинная связь этих явлений с применением Трописетрона не была установлена. Некоторые из них могли быть обусловлены сопутствующей терапией или основным заболеванием.

Противопоказания

Гиперчувствительность к Трописетрону или любым другим компонентам препарата, беременность и лактация (необходимо прекратить грудное вскармливание на время лечения), детский возраст до 2 лет, тяжелые нарушения функции почек у пациентов, которые плохо метаболизируют Трописетрон.

Передозировка

Симптомы. В случае повторного применения очень высоких доз трописетрона возможны зрительные галлюцинации; у пациентов с предшествующей артериальной гипертензией – повышение артериального давления.

Лечение. Показано симптоматическое лечение под постоянным контролем жизненно важных функций организма и состояния пациента.

Особенности применения

Стеклообразные ампулы содержат по 5 мг Трописетрона в 5 мл водного раствора. Раствор, содержащийся в ампулах, совместим со следующими растворами для инъекций (1 мг Трописетрона разводится в 20 мл): декстроза 5%; маннитол 10%; раствор Рингера; натрия хлорид 0,9 %; калия хлорид 0,3%. Раствор, содержащийся в ампулах, также совместим с контейнерами для инфузий обычного типа (изготовленными из стекла, PVC), и наборами для проведения инфузий.

Использовать только свежеприготовленные растворы.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение во время беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при назначении на фоне неконтролируемой гипертензии и учитывать возможность снижения скорости реакции.

Существует потенциальный риск перекрестной реакции с другими антагонистами 5-НТЗ-рецепторов. У пациентов с медленным метаболизмом лекар-

ственного средства увеличивается период полувыведения (в 4–5 раз дольше, чем у пациентов с быстрым метаболизмом), но обычную дозу не уменьшают. Фармакокинетика не изменяется у пациентов с острым гепатитом или с заболеванием печени с избыточным накоплением жира, следовательно, обычная доза может быть использована. У пациентов с циррозом печени или нарушением функции почек концентрация препарата в плазме крови может быть на 50% выше, чем у здоровых добровольцев с быстрым метаболизмом, но обычная доза 2 мг и 5 мг не должна быть уменьшена. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью до начала приема показано фенотипическое исследование, чтобы исключить лиц с медленным метаболизмом.

Могут отмечаться изменения на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, как и при использовании других антагонистов 5-HT₃-рецепторов. Удлинение интервала QT наблюдается после высокой дозы (до 80 мг) препарата внутривенно. Из-за ограниченного опыта, следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением сердечного ритма или с нарушением проводимости, а также, когда препарат назначается одновременно с антиаритмическими препаратами, бета-адреноблокаторами или препаратами, которые могут продлить QT интервал.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами: данных о влиянии на способность к управлению автомобилем и другими потенциально опасными механизмами не имеется, однако такие возможные побочные реакции со стороны нервной системы, как головная боль, головокружение и усталость могут привести к замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал) снижают концентрацию трописетрона в крови. Поэтому у пациентов, которые быстро метаболизируют трописетрон, необходимо повышение доз (у пациентов, которые метаболизируют трописетрон медленно, этого не требуется). Влияния ингибиторов ферментной системы цитохрома P450, таких как циметидин, на уровни трописетрона в плазме незначительны; изменений дозирования препарата в таких случаях не требуется. Исследования взаимодействия трописетрона со средствами для наркоза не проводились. Удлинение интервала QT было отмечено у нескольких пациентов, которым трописетрон назначался в сочетании с препаратами, вызывающими удлинение этого интервала. В то же время, в тех исследованиях, где применялся только один трописетрон в терапевтических дозах, удлинение интервала QT отмечено не было. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном применении трописетрона и препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Упаковка

По 5 мл в ампулах в упаковке № 5 или в контурной ячейковой упаковке № 5×1, № 5×2.

Трописетрон, капсулы 5 мг

Международное непатентованное название

Трописетрон.
Tropisetron.

Фармакотерапевтическая группа

Противорвотные препараты, антагонисты серотониновых 5-НТЗ-рецепторов,

Состав

Каждая капсула содержит *активное вещество*: трописетрон (в виде трописетрона гидрохлорида) – 5 мг.

Код АТХ: А04АА03

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Оказывает противорвотное действие. Селективно блокирует пресинаптические 5-НТЗ-рецепторы периферических нейронов и ЦНС, вследствие чего угнетается рвотный рефлекс. Блокирует рвотный рефлекс и сопровождающее его чувство тошноты, вызываемые химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами, стимулирующими выброс серотонина (5-НТЗ) из энтерохромафиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, устраняет также синдром послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Продолжительность действия составляет 24 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Сохраняет эффективность при использовании во время повторных курсов химиотерапии. В отличие от ряда других препаратов, применяемых для предотвращения тошноты и рвоты, трописетрон не вызывает экстрапирамидных побочных расстройств (мышечная ригидность, гипокинезия, тремор головы и рук). Оказывает дополнительное прямое воздействие на 5-НТЗ-серотониновые рецепторы в ЦНС, которые опосредуют передачу импульсов по *n. vagus* на клетку-мишень.

Фармакокинетика

Всасывание. Трописетрон всасывается из желудочно-кишечного тракта почти полностью (более, чем на 95%). Период полуабсорбции составляет в среднем около 20 мин.

Распределение. Неспецифическое связывание трописетрона с белками плазмы (преимущественно с альфа1-гликопротеинами) составляет 71%. Объем распределения у взрослых составляет от 400 до 600 л; у детей в возрасте от 3 до 6 лет – около 145 л, у детей в возрасте от 7 до 15 лет – примерно 265 л.

Метаболизм. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 3 часов. Биодоступность зависит от величины дозы: после приема препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60 % и повышается (вплоть до 100%) после приема препарата в дозе 45 мг. Значения биодоступности и конечного периода полувыведения у детей сходны с соответствующими показателями, наблюдавшимися у здоровых добровольцев. Метаболизм трописетрона осуществляется путем гидроксирования в 5, 6 или 7 положениях индольного кольца и последующей реакции конъюгации с образованием глюкуронида или сульфата и выведением с мочой или с желчью (соотношение содержания метаболитов в моче и кале составляет 5:1). Активность метаболитов трописетрона в отношении 5-HT₃-рецепторов значительно снижена, и они не участвуют в реализации фармакологического действия препарата. Метаболизм трописетрона имеет связь с генетически детерминированным полиморфизмом спартеина/дебризохина. Известно, что около 8% лиц европеоидной расы имеют низкий метаболизм спартеина/дебризохина.

При повторных назначениях трописетрона в дозах, превышающих 10 мг два раза в день, может произойти насыщение ферментной системы печени, участвующей в метаболизме трописетрона, что может привести к дозозависимому повышению уровней трописетрона в плазме. Однако, у лиц медленно метаболизирующих трописетрон, применение таких доз препарата не приводит к увеличению концентрации препарата в плазме выше переносимых значений. В случае применения трописетрона с целью предупреждения тошноты и рвоты во время противоопухолевой химиотерапии на протяжении 6 дней и более в дозе 5 мг один раз в день, накопление трописетрона не имеет клинического значения.

Выведение. У лиц, быстро метаболизирующих трописетрон, период полувыведения (бета-фаза) составляет около 8 часов; у пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, величина этого показателя может удлиниться до 45 ч.

Общий клиренс трописетрона составляет около 1 л/мин, при этом почечный клиренс составляет около 10% от этой величины. У пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, общий клиренс снижается до 0,1–0,2 л/мин, при этом величина почечного клиренса не изменяется. Снижение внепочечного клиренса приводит примерно к 4–5-кратному удлинению периода полувыведения и к 5–7-кратному повышению значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Величина максимальной концентрации и объем распределения у таких пациентов не отличаются от соответствующих показателей у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон. У пациентов с низким уровнем метаболизма трописетрона доля неизмененного препарата, выводящегося с мочой, выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих трописетрон.

Показания к применению

Предупреждение тошноты и рвоты, возникающих вследствие противоопухолевой химиотерапии.

Способ применения и дозы

Взрослые. Взрослым Трописетрон рекомендуется в виде 6-дневных курсов по 5 мг/сут. В первый день назначают в/в, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии: в виде инфузии (после предварительного разведения), или в виде медленной инъекции (не менее 1 мин).

Если применение одного Трописетрона оказывает недостаточное противорвотное действие, лечебный эффект препарата может быть усилен назначением дексаметазона. Внутрь капсулы следует принимать утром, запивая водой, сразу же после вставания, за 1 ч до приема пищи.

Дети. У детей старше 2-х лет рекомендуемая доза трописетрона составляет 0,2 мг/кг; максимальная суточная доза – до 5 мг. В первый день, за короткий промежуток времени до применения противоопухолевой химиотерапии, рекомендуется в/в введение в виде инфузии (после предварительного разведения). Затем со 2-го по 5-ый день препарат назначают внутрь. У детей с массой тела 25 кг и выше рекомендуемая суточная доза для приема внутрь составляет 5 мг.

Побочное действие

При применении препарата в рекомендуемых дозах нежелательные эффекты имеют преходящий характер. При применении трописетрона возможны головная боль, запор, головокружение, усталость, боли в животе, диарея.

Так же, как и в случае применения других антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, редко наблюдаются реакции гиперчувствительности («реакции I-го типа»), характеризующиеся одним или несколькими следующими симптомами: чувство прилива крови к лицу и/или генерализованная крапивница, чувство тяжести за грудиной, одышка, остро развивающийся бронхоспазм, артериальная гипотензия.

Сообщалось об очень редких случаях коллапса, обморока или остановки сердца, но причинная связь этих явлений с применением трописетрона не была установлена. Некоторые из них могли быть обусловлены сопутствующей терапией или основным заболеванием.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность и лактация (необходимо прекратить грудное вскармливание на время лечения), детский возраст до 2 лет.

Применение во время беременности и лактации

Противопоказано во время беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Передозировка

Симптомы. В случае повторного применения очень высоких доз трописетрона возможны зрительные галлюцинации; у пациентов с предшествующей артериальной гипертонией – повышение артериального давления.

Лечение. Показано симптоматическое лечение под постоянным контролем жизненно важных функций организма и состояния пациента.

Особенности применения

Водителям транспорта и людям, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций следует учитывать появление таких эффектов как головокружение и утомляемость.

Меры предосторожности

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией следует избегать применения Трописетрона в суточных дозах, превышающих 10 мг, так как это может привести к дальнейшему повышению артериального давления. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также у пациентов, которым проводят лечение антиаритмическими препаратами или блокаторами β -адренорецепторов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал) снижают концентрацию Трописетрона в крови. Поэтому у пациентов, которые быстро метаболизируют трописетрон, необходимо повышение доз (у пациентов, которые метаболизируют трописетрон медленно, этого не требуется). Влияния ингибиторов ферментной системы цитохрома P450, таких как циметидин, на уровни трописетрона в плазме незначительны; изменений дозирования препарата в таких случаях не требуется. Исследования взаимодействия Трописетрона со средствами для наркоза не проводились. Удлинение интервала QT было отмечено у нескольких пациентов, которым Трописетрон назначался в сочетании с препаратами, вызывающими удлинение этого интервала. В то же время, в тех исследованиях, где применялся только один Трописетрон в терапевтических дозах, удлинение интервала QT отмечено не было. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном применении Трописетрона и препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Упаковка

По 6 капсул в контурной ячейковой упаковке; 1 контурная ячейковая упаковка в пачке.



АЛЛОХОЛ, таблетки, покрытые оболочкой

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Желчегонное средство.

Состав

Каждая таблетка содержит: желчи сухой – 80 мг, чеснока сушеного – 40 мг, листьев крапивы – 5 мг, угля активного – 25 мг.

Код АТХ: А05АХ

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Желчегонное (холекинетическое и холеретическое) средство, снижает процессы гниения и брожения в кишечнике. Усиливает секреторную функцию клеток печени, рефлекторно повышает секреторную и двигательную активность органов желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

Аллохол хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Холевая и хенодесоксихолевая кислоты, содержащиеся в аллохоле, подвергаются 7- α -дегидроксилированию в кишечнике. Хенодесоксихолевая кислота, кроме того, подвергается метаболизму в печени: конъюгирует с аминокислотами, секретируется в желчь, откуда вновь выделяется в кишечник, затем частично реабсорбируется; остальная часть выводится с фекалиями.

Показания к применению

Хронический реактивный гепатит, холангит, холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, атонические запоры, постхолецистэктомический синдром.

Способ применения и режим дозирования

Внутри после еды.

Взрослым по 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки в течение 3–4 недель; при обострении – по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 1–2 месяцев. Максимальная разовая доза – 2 таблетки. Максимальная суточная доза – 8 таблеток.

Детям в возрасте до 7 лет назначают по 1 таблетке, детям старше 7 лет – по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды. Курс лечения – 3–4 недели.

Повторные курсы проводят с интервалом в 3 месяца.

Побочное действие

Диарея, аллергические реакции.

Противопоказания

Гиперчувствительность, калькулезный холецистит, обтурационная желтуха, острый гепатит, острая и подострая дистрофия печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит.

Передозировка

О случаях передозировки при применении препарата до настоящего времени не сообщалось.

При преднамеренном приеме препарата в высоких дозах, либо при длительном применении в дозах, превышающих максимальную суточную дозу, возможны следующие симптомы: диарея, тошнота, изжога, кожный зуд, повышение уровня трансаминаз в крови.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия (специфического антидота нет).

Особенности применения

Применение при беременности и лактации: с осторожностью, под наблюдением врача. Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Меры предосторожности

При применении аллохола специальных мер предосторожности не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Негативных проявлений при применении аллохола на фоне терапии другими лекарственными препаратами до настоящего времени не описано. Препараты, содержащие гидроксид алюминия, холестирамин, холестипол снижают абсорбцию (и уменьшают эффект) – одновременный прием не целесообразен.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Одну, пять контурных упаковок в пачку из картона.

Холензим, таблетки, покрытые оболочкой

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Желчегонное средство.

Состав

Каждая таблетка содержит *активные вещества*: желчи сухой – 100 мг; поджелудочной железы высушенной – 100 мг; слизистых оболочек тонких кишок высушенных – 100 мг.

Код АТХ: А05АА

Фармакологическое действие

Комбинированный препарат животного происхождения, улучшающий функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, нормализующий процесс пищеварения. Обладает желчегонным действием. Входящие в состав препарата пищеварительные ферменты (трипсин, амилаза и липаза) и желчь облегчают переваривание белков, углеводов и жиров, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике.

Показания к применению

В качестве желчегонного и пищеварительного ферментного средства при заболеваниях и функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта: хронический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, хронический панкреатит, гастрит, колит, метеоризм, диарея неинфекционного генеза.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды. Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Применять таблетки не разжевывая, с большим количеством жидкости.

Не рекомендуется превышать суточную дозу.

Побочное действие

Возможны реакции, обусловленные повышенной чувствительностью (чихание, слезотечение, покраснение кожи, кожная сыпь и др.). При их появлении необходимо прекратить употребление препарата и обратиться к врачу.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, обтурационная желтуха, детский возраст до 12 лет.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Одну, пять контурных упаковок помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: по 160 контурных упаковок помещают в коробку из картона.



Биеносилим, капсулы

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения заболеваний печени.

Состав

Каждая капсула содержит *активные вещества*: расторопши пятнистой плодов экстракта сухого (в пересчете на сумму флаволигнанов в пересчете на силибинин) – 55 мг, биена (в пересчете на этиловые эфиры жирных кислот) – 30 мг.

Код АТХ: А05В.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Комбинированное лекарственное средство, содержащее 2 активных вещества: силимарин и биен.

Силимарин является смесью 4 изомеров флавонолигнанов: силибинина, изо-силибинина, силидианина и силикристина. Входящий в состав препарата флавоноид силибинин оказывает гепатопротективное и антитоксическое действие, стабилизирует мембраны клеток печени, вступая с ними в биохимическое взаимодействие, предотвращает потерю составных компонентов клетки (в том числе трансаминаз). За счет фенольной структуры способен связывать свободные радикалы и прекращать процесс перекисного окисления липидов (и тем самым дальнейшее разрушение клеточных структур). Тормозит образование малонового диальдегида и повышенное поглощение кислорода. За счет блокирования мест связи токсинов или транспортных систем препятствует их проникновению в гепатоцит. Стимулируя РНК-полимеразу, увеличивает синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов, ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов. При алкогольных поражениях печени гепатопротекторное действие обусловлено блокированием выработки ацетальдегида и связыванием свободных радикалов. Последнее способствует также сохранению запаса глутатиона, играющего важную роль в печеночной детоксикации ксенобиотиков. Тормозит проникновение в клетку некоторых гепатотоксических веществ (яда гриба бледной поганки).

Биен – комплекс этиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta*. Оказывает гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, репаратное, цитопротекторное действие. Входящие в состав биена ненасыщенные жирные кислоты, в том чис-

ле эссенциальные (линолевая, α-линоленовая, арахидоновая) являются важными компонентами биомембран и источниками аутокоидов – биорегуляторов функциональной активности клеток и тканей печени. Эссенциальные жирные кислоты являются предшественниками синтеза карбонилсодержащих простагландинов, естественных эндогенных гепатопротекторов.

Прием биеносилима улучшает общее состояние больных с заболеваниями печени, уменьшает субъективные жалобы, нормализует лабораторные показатели (активность трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, уровень билирубина).

Фармакокинетика

Силимарин. При приеме внутрь медленно адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, метаболизируется в печени путем конъюгации, период полувыведения силимарина – 6 ч. Самые высокие концентрации силимарина обнаруживаются в печени и совсем незначительные количества – в почках, легких, сердце и других органах. Выводится преимущественно (80%) с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов и в незначительной степени (около 5%) с мочой. Не кумулирует в организме. После многократного приема внутрь, по 2 капсулы биеносилима (140 мг в пересчете на силимарин) 3 раза в сутки, достигается стабильная концентрация, выводящаяся с желчью. Для силимарина имеет место энтеропеченочная циркуляция.

Биен. Входящая в состав биена арахидоновая кислота является предшественником биологически активных соединений – эйкозаноидов: диеновых простагландинов (простагландинов; простацклинов, тромбоксанов), тетраеновых лейкотриенов, тетраеновых липотриенов, липоксинов, гидроперокси- и гидроксййкозаполиеновых кислот. Дигомо-γ-линоленовая кислота через Δ⁵-десатуразу превращается в арахидоновую кислоту, либо сама непосредственно участвует в синтезе эйкозаноидов. В процессе биотрансформации α-линоленовая кислота образует эйкозопентаеновую кислоту и докозагексаеновую кислоту, может принимать участие в образовании простагландинов и лейкотриенов через ряд промежуточных стадий. Из α-линоленовой кислоты образуются триеновые простагландиниды (простагландиниды; простацклины, тромбоксаны), пентаеновые лейкотриены, пентаеновые липотриены, липоксины, гидроперокси- и гидроксййкозаполиеновые кислоты. Линолевая кислота является предшественником биосинтеза моноеновых простагландинов (простагландинов; простацклинов, тромбоксанов), а также триеновых лейкотриенов, триеновых липотриенов, липоксинов.

Показания к применению

Токсические повреждения печени (алкоголизм; интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов; лекарственные поражения печени) и их профилактика.

В составе комбинированной терапии: хронический гепатит, цирроз печени, состояния после инфекционного и токсического гепатитов, дистрофия и жировая инфильтрация печени.

Способ применения и дозы

Внутри за 30 мин до еды не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Для лечения тяжелых токсических повреждений печени по 1–2 капсулы 3 раза в сутки в течение 25–45 дней. Поддерживающая доза при лечении хронических заболеваний печени по 1 капсуле 2 раза в сутки. Максимальная длительность курса поддерживающей терапии 3 месяца.

Побочное действие

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспепсические явления (тошнота, изжога, метеоризм, отрыжка горечью или маслом, привкус масла или горечи во рту) не требующие специального вмешательства или отмены препарата; редко – послабление стула (диарея), запор, боли в правом подреберье, обострения подагры (как правило, проходят после отмены препарата).

Аллергические реакции: очень редко – кожная сыпь, зуд.

Со стороны нервной системы: очень редко – усиление существующих вегетативных нарушений (рвота, головокружение).

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, отягощенный анамнез, острый панкреатит, беременность, грудное вскармливание, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: артропатия, хронический панкреатит, диарея, подагра, эндометриоз, миома матки, карцинома молочной железы, яичников, матки, предстательной железы.

Передозировка

Явления передозировки при применении Биеносилима не описаны. В случае преднамеренного приема больших доз препарата возможно усиление выраженности нежелательных реакций: диарея, тошнота, изжога, метеоризм, отрыжка горечью или маслом, привкус горечи или масла во рту.

Лечение: симптоматическое (специфического антидота нет). Следует вызвать рвоту, провести промывание желудка с применением активированного угля.

Меры предосторожности

Из-за потенциальной возможности развития выраженных побочных явлений при использовании высоких доз препарата, Биеносилим с осторожностью назначают у пациентов с хроническим панкреатитом, калькулезным холециститом, подагрой, артропатиях различного генеза, выраженных нарушениях функций печени.

При применении препарата возможно проявление эстрогеноподобного действия силимарина пациентам с гормональными нарушениями (эндометриоз, миома матки, карцинома молочной железы, яичников, матки, предстатель-

ной железы) препарат назначают с осторожностью. На время лечения препаратом необходимо прекратить грудное вскармливание.

Влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами: не оказывает.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном применении с пероральными контрацептивными препаратами и лекарствами, которые используются при гормональной заместительной терапии, возможно уменьшение их эффекта силимарином. Входящий в состав Биеносилима силимарин подавляет систему цитохрома P450 и может усиливать эффекты таких лекарств как диазепам, алпразолам, кетоконазол, ловастатин, винбластин.

Упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку. По две контурные упаковки в пачку из картона.

Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения

Международное непатентованное название

Магния сульфат.
Magnesium sulfate.

Фармакотерапевтическая группа

Слабительные средства.

Состав

Каждый пакет содержит: магния сульфат – 10 г или 20 г.

Код АТХ: А06АD04.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

При приеме внутрь оказывает желчегонное (рефлекторное действие на рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки) и слабительное действие (в связи с плохой всасываемостью лекарственного средства в кишечнике в нем создается высокое осмотическое давление, происходит накопление воды в кишечнике, содержимое кишечника разжижается, перистальтика усиливается). Является антидотом при отравлениях солями тяжелых металлов. Начало эффекта – через 0,5–3 ч, продолжительность – 4–6 ч.

Фармакокинетика

При пероральном приеме плохо всасывается (не более 20%) в тощей и подвздошной кишке, подвергается реабсорбции из желчи, панкреатического и кишечного сока; при синдроме мальабсорбции и употреблении пищи, богатой жирами, абсорбция Mg^{2+} снижается. Связь с внутриклеточными белками и макроэргическими фосфатами – 30%. T_{Cmax} – 4 ч. Mg^{2+} депонируется в костях, скелетной мускулатуре, почках, печени и миокарде; в небольших количествах – в тканевой жидкости и эритроцитах. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, создает в материнском молоке концентрации, в 2 раза превышающие таковые в плазме. Выведение осуществляется почками (скорость выведения почками пропорциональна концентрации в плазме и величине клубочковой фильтрации) и с калом.

Показания к применению

Запоры, холангит, холецистит, дискинезия желчного пузыря по гипотоническому типу (для проведения тюбажей), дуоденальное зондирование (для получения пузырной порции желчи), очищение кишечника перед диагностическими

манипуляциями. Отравление солями тяжелых металлов (ртуть, мышьяк, тетраэтилсвинец, барий).

Способ применения и дозы

Внутрь назначают как слабительное средство (на ночь или натощак – за полчаса до еды) взрослым по 10–30 г порошка растворить в 100 мл теплой кипяченой воды, детям старше 12 лет – по 10 г в 100 мл теплой кипяченой воды, детям 6–12 лет назначают от 5 г до 10 г, растворенных в теплой кипяченой воде из расчета 10 г сульфата магния на 100 мл воды. При хроническом запоре – клизмы (20–30 г порошка растворить в 100 мл теплой кипяченой воды).

Как желчегонное средство назначают по 1 столовой ложке раствора (20 г порошка растворить в 100 мл теплой кипяченой воды) 3 раза в день; производят также дуоденальное зондирование с введением через зонд теплого раствора магния сульфата (50 мл 25% раствора или 100 мл 10% раствора).

При отравлении солями тяжелых металлов промывают желудок 1% раствором магния сульфата или дают его внутрь (20–25 г в 200 мл воды). Максимальная доза для взрослых – до 40 г/сут.

Побочное действие

Тошнота, рвота, диарея, обострение воспалительных заболеваний ЖКТ, нарушение электролитного баланса (повышенная утомляемость, астения, спутанное сознание, аритмия, судороги), метеоризм, абдоминальная боль спастического характера, жажда, признаки гипермагниемии при наличии почечной недостаточности (головокружение). Ранние признаки и симптомы гипермагниемии: брадикардия, диплопия, внезапный «прилив» крови к коже лица, головная боль, снижение артериального давления, тошнота, одышка, смазанность речи, рвота, слабость.

Признаки гипермагниемии (в порядке повышения концентраций Mg^{2+} в сыворотке крови): снижение глубоких сухожильных рефлексов (2–3,5 ммоль/л), удлинение интервала P-Q и расширение комплекса QRS на ЭКГ (2,5–5 ммоль/л), утрата глубоких сухожильных рефлексов (4–5 ммоль/л), угнетение дыхательного центра (5–6,5 ммоль/л), нарушение проводимости сердца (7,5 ммоль/л), остановка сердца (12,5 ммоль/л). Кроме того, гипергидроз, тревожность, глубокая седация, полиурия, атония матки.

Передозировка

Симптомы: тяжелая диарея, рвота. *Лечение:* симптоматическое.

Противопоказания

Гиперчувствительность, аппендицит, ректальное кровотечение (в т.ч. предполагаемое), кишечная непроходимость, колит, желчекаменная болезнь, obstruction желчевыводящих путей, дегидратация, гипермагниемия, острые лихорадочные состояния, артериальная гипотензия, тяжелая почечная недостаточность, беременность.

Меры предосторожности

Лекарственное средство следует принимать эпизодически. Систематическое применение не рекомендуется. Если после приема лекарственного средства нет дефекации, необходимо обратиться к врачу.

Период беременности и кормления грудью. Лекарственное средство противопоказано при беременности. В период кормления грудью принимать под контролем врача в случае, если польза для матери превышает риск для ребенка.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами. Не влияет.

Дети. Опыт применения детям ограничен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Снижает эффект пероральных антикоагулянтов (в т.ч. кумариновых производных или дериватов индандиола), сердечных гликозидов, фенотиазинов (особенно хлорпромазина). Снижает абсорбцию ципрофлоксацина, этидроновой кислоты, антибиотиков группы тетрациклина (образует неабсорбированные комплексы с пероральными тетрациклинами), ослабляет действие стрептомицина и тобрамицина (слабительные Mg^{2+} -содержащие лекарственные средства следует принимать через 1–2 ч после применения вышеуказанных лекарственных средств).

Фармацевтически несовместим (образуется осадок) с препаратами Ca^{2+} , этанолом (в высоких концентрациях), карбонатами, гидрокарбонатами и фосфатами щелочных металлов, солями мышьяковой кислоты, бария, стронция, клиндамицина фосфатом, гидрокортизона натрия сукцинатом, полимиксина В сульфатом, прокаина гидрохлоридом, салицилатами и тартратами.

Упаковка

По 10 г или 20 г в пакете.

Фордрайв,

порошок для приготовления раствора
для приема внутрь 73,69 г

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Осмотическое слабительное средство, макрогол в комбинации с другими средствами.

Состав

Каждый пакет содержит *активные вещества*: полиэтиленгликоль (макрогол) 4000 – 64 г; натрия сульфат безводный – 5,7 г; натрия гидрокарбонат – 1,68 г; натрия хлорид – 1,46 г; калия хлорид – 0,75 г.

Код АТХ: A06AD65.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Макрогол 4000 – высокомолекулярное вещество, представляющее собой длинные линейные полимеры, которые с помощью водородных связей способны удерживать молекулы воды. Увеличивает объем содержащейся в кишечнике жидкости. Слабительные свойства обусловлены объемом неабсорбированной кишечной жидкости. Присутствие в растворе препарата электролитов в количествах, соответствующих осмотическому давлению физиологического раствора, обеспечивает восполнение кишечной секреции калия, натрия и хлора, не вызывая значимых изменений в составе жидких сред организма.

Фармакокинетика

Макрогол 4000 практически не вызывает электролитного обмена между кишечником и плазмой. Не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и не подвергается биотрансформации после перорального приема.

Показания к применению

Кишечный лаваж (очистение кишечника), для предварительной подготовки пациента к: эндоскопическому или рентгенологическому исследованию кишечника; оперативным вмешательствам на кишечнике.

Способ применения и дозы

Взрослые. Перорально. Содержимое пакета растворить в 1 л воды. Размешать порошок до полного растворения.

Доза составляет примерно 1 литр приготовленного раствора на 15–20 кг веса, т.е. средняя доза составляет 3–4 литра.

Применение препарата возможно в один прием (4 литра принимается накануне вечером, если процедура назначена на утро), или в 2 приема (2 литра накануне вечером и 2 литра утром, но с таким расчетом, чтобы прием препарата был закончен за 3–4 часа до проведения процедуры).

Рекомендуется принимать от 1 до 1,5 литра в час (250 мл каждые 10–15 минут). Режим приема может быть изменен в соответствии с клиническим состоянием пациента и потенциальным риском развития осложнений.

Дети. Противопоказан детям до 15 лет.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: возможна тошнота и рвота на начальной стадии приема препарата (обычно прекращаются при продолжении приема препарата); отдельные случаи ощущения вздутия живота.

Аллергические реакции: очень редко – сыпь, крапивница, отек; крайне редко – анафилактический шок.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тяжелые нарушения общего состояния пациента (обезвоживание или выраженная сердечная недостаточность);
- прогрессирующая карцинома или любые другие заболевания кишечника, сопровождающиеся значительным повреждением слизистой оболочки;
- склонность к возникновению кишечной непроходимости;
- детский возраст до 15 лет;
- перфорация кишечника или риск перфорации.

Передозировка

Не применимо.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не применимо.

Особые указания

Не рекомендуется для длительного применения.

Диарея, вызванная применением данного препарата, может существенно нарушить всасывание одновременно применяемых лекарственных средств.

Чувствительность к полиэтиленгликолю.

Очень редко наблюдается аллергическая реакция (сыпь, крапивница, отек), вызванная содержанием в препарате полиэтиленгликоля. Крайне редко развивается анафилактический шок. Не рекомендуется назначение препарата паци-

ентам с повышенной чувствительностью к полиэтиленгликолю. Склонность к развитию водно-электролитных нарушений. Электролитные нарушения крайне маловероятны благодаря изотоническому составу препарата. Однако все пациенты должны быть предупреждены о риске развития вышеописанных нарушений. Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью или сопутствующем приеме диуретиков.

У больных с сердечной и почечной недостаточностью есть риск развития острого отека легких вследствие перегрузки натрием.

Склонность к аспирации. Препарат применяется с осторожностью и под наблюдением врача у пациентов со склонностью к аспирации (больные, прикованные к постели, с неврологическими или двигательными нарушениями) из-за риска развития аспирационной пневмонии. В таких случаях прием препарата осуществляется в сидячем положении больного или с помощью назального зонда.

Пожилый возраст. Прием препарата только под наблюдением врача. Сахарный диабет: 1 пакет содержит 0,01 ХЕ.

Применение в период беременности и кормления грудью

При исследовании на животных тератогенное действие данного препарата не выявлено. При отсутствии тератогенного действия на животных, не предполагается возможность формирования врожденных пороков у людей.

В настоящее время в клинике не существует достаточного количества данных для предположения возможного мальформативного или фетотоксического действия макрогола 4000 при его приеме во время беременности.

Поскольку макрогол 4000 слабо абсорбируется в ЖКТ и его системное воздействие на организм незначительно, Фордрайв может быть назначен во время беременности, в случае необходимости.

Нет данных о проникновении макрогола 4000 в грудное молоко. Принимая во внимание слабую абсорбцию макрогола 4000, препарат может назначаться в период кормления грудью.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Не рекомендуется управление автотранспортом и потенциально опасными механизмами во время приема препарата.

Упаковка

По 73,69 г в пакеты из материала комбинированного для упаковки пищевых продуктов. Четыре пакета по 73,69 г порошка препарата в пачку из картона.

Нистатин,

таблетки, покрытые оболочкой, 500 000 ЕД

Международное непатентованное название

Нистатин
Nystatin.

Фармакотерапевтическая группа

Интестинальные антидиарейные антибиотики. Нистатин.

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество*: нистатин – 500 000 ЕД.

Код АТХ: А07АА02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Полиеновый противогрибковый антибиотик, высокоактивный в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В структуре антибиотика имеются двойные связи, обладающие высокой тропностью к стероловым структурам клеточной мембраны грибов, что способствует встраиванию молекулы препарата в мембрану клетки и образованию большого количества каналов, через которые осуществляется бесконтрольный транспорт электролитов; повышение осмоларности внутри клетки приводит к ее гибели. Резистентность развивается очень медленно.

Фармакокинетика

Обладает слабым резорбтивным действием (практически не всасывается в ЖКТ). Выводится через кишечник. Не кумулирует.

Показания к применению

Лечение и профилактика (при длительном лечении лекарственными средствами пенициллинового и тетрациклинового ряда, хлорамфениколом и др.) кандидоза желудочно-кишечного тракта.

Профилактика грибковых поражений в до- и послеоперационный периоды при хирургических вмешательствах на желудочно-кишечном тракте.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, не зависимо от приема пищи.

Взрослым назначают по 500 000 ЕД 3–4 раза. Суточная доза – 1 500 000–3 000 000 ЕД, в тяжелых случаях – до 4 000 000–6 000 000 ЕД.

Детям старше 13 лет – 500 000 ЕД в сутки 3–4 раза в день. Длительность лечения – 10–14 дней. Таблетки проглатывают, не разжевывая.

При хронических рецидивирующих и генерализованных кандидозах проводят повторные курсы с перерывами 2–3 недели.

Данная лекарственная форма не предназначена для детей младше 13 лет. Для пациентов данной возрастной группы должна быть предназначена суспензия.

Побочное действие

Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гипертермия, озноб, аллергические реакции.

Передозировка

Явления передозировки при применении препарата до настоящего времени не описаны.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Меры предосторожности

Применение препарата не требует особых мер предосторожности.

Беременность и лактация

Хотя нистатин всасывается в незначительных количествах, неизвестно, выделяется ли он с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Влияние на способность управления автотранспортом и машинным оборудованием

Нистатин при приеме в терапевтических дозах не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении нистатина с клотримазолом активность последнего снижается.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Две контурные упаковки помещают в пачку из картона.



Нормогидрон,

порошок для приготовления раствора для внутреннего применения

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Солевые комплексы для оральной регидратации. Лекарственное средство для коррекции энергетического и электролитного баланса.

Состав

Каждый пакет (18,9 г) содержит: натрия хлорида – 3,5 г; натрия цитрата – 2,9 г; калия хлорида – 2,5 г; глюкозы безводной – 10 г.

Код АТХ: А07СА.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Лекарственное средство для коррекции энергетического и электролитного баланса. Восстанавливает водно-электролитное равновесие, нарушенное при обезвоживании организма путем восстановления потерянных воды, натрия и калия; глюкоза содействует абсорбции солей и цитратов, что помогает корректировать и поддерживать метаболический ацидоз.

Осмоляльность раствора лекарственного средства составляет 260 мосм/л, что несколько ниже по сравнению со стандартными растворами для пероральной регидратации, рекомендованными ВОЗ (эффективность растворов для регидратации со сниженной осмоляльностью хорошо доказана); концентрация натрия также ниже (чтобы предотвратить развитие гипернатриемии), а содержание калия выше (для более быстрого восстановления уровня калия).

Раствор слабощелочной – рН 8,2.

Фармакокинетика

Лекарственное средство удерживается в сосудистом русле непродолжительное время, очень быстро переходит в интерстициальное пространство и внутрь клеток.

Период полувыведения составляет 1 ч. Выводится почками, увеличивая диурез. При почечной недостаточности выведение входящего в состав лекарственного средства калия может замедляться.

Фармакокинетика воды, электролитов и глюкозы, входящих в состав лекарственного средства, соответствуют естественной фармакокинетике этих веществ в организме.

Показания к применению

Восстановление водно-электролитного равновесия, коррекция ацидоза при острой диарее, при тепловых поражениях, связанных с нарушениями водно-электролитного обмена, с целью профилактики – при тепловых и физических нагрузках, сопровождающихся интенсивным потоотделением.

Регидратационная пероральная терапия при острой диарее с легкой (потеря массы тела – 3–5%) или средней (потеря массы тела – 6–10%) степенью дегидратации.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения пациента следует взвесить, чтобы оценить потерю массы тела и степень дегидратации.

Применение лекарственного средства у детей до 1 года – только после консультации врача.

Питание или грудное вскармливание не следует прерывать во время проведения пероральной регидратационной терапии, или следует продолжать сразу же после проведения регидратации. Рекомендуется избегать пищи, богатой жирами и простыми углеводами.

Для предотвращения *дегидратации* прием лекарственного средства следует начинать, как только началась диарея. Обычно препарат применяют не более 3-4 дней, лечение прекращается с окончанием диареи.

При тошноте или рвоте раствор желательно принимать в охлажденном виде небольшими повторяющимися дозами. Можно использовать назогастральный зонд под наблюдением врача.

Для *регидратации* лекарственное средство принимать в течение первых 6–10 ч в количестве, которое вдвое превышает потерю массы тела, вызванную диареей. Например, если потеря массы тела составляет 400 г, количество лекарственного средства составляет 800 мл. В течение этой фазы лечения применение других жидкостей не требуется.

В случае продолжения диареи после коррекции дегидратации рекомендуется ввести лекарственное средство, воду и другие жидкости в течение 24 ч по следующей схеме:

Масса тела (кг)	Общее количество требуемой жидкости (мл)	Нормогидрон (раствор, мл)	Вода (мл)	Другие жидкости (мл)
5	830	350	210	270
6	1000	420	250	330
7	1050	440	260	350
8	1100	460	280	360
9	1150	480	290	380
10	1200	500	300	400
12	1300	540	320	440
14	1400	580	350	470

16	1500	620	370	510
18	1600	660	400	540
20	1700	700	420	580
25	1800	750	450	600
30	1900	800	480	620
40	2100	900	540	660
50	2300	1000	600	700
70	2700	1200	720	780

Для приготовления раствора содержимое 1 пакета растворить в 1 л кипяченой воды. Приготовленный раствор охладить до комнатной температуры. Перед употреблением перемешать.

Побочное действие

При соблюдении рекомендованных доз лекарственного средства побочные эффекты маловероятны. Потенциально возможны аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: при введении раствора лекарственного средства в большом объеме и чрезмерной концентрации возможна гипернатриемия (нейромышечное возбуждение слабость, сонливость, спутанность сознания, кома, иногда даже остановка дыхания). У пациентов с нарушением функции почек возможно развитие метаболического алкалоза, что проявляется в снижении вентиляции легких, нейромышечном возбуждении и тетанических судорогах.

Лечение: в случае значительной передозировки требуется контроль врача. Коррекция баланса электролитов и жидкости следует проводить на основании данных лабораторных исследований.

Противопоказания

Гиперкалиемия, нарушения функции почек, инсулинзависимый и инсулин-независимый сахарный диабет, бессознательное состояние, кишечная непроходимость, тяжелые формы артериальной гипертензии, повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства.

Особенности применения

В раствор нельзя добавлять сахар. Пищу можно принимать сразу после регидратации. При рвоте следует подождать 10 мин и дать выпить раствор медленно, небольшими глотками. Тяжелую дегидратацию (потеря массы тела >10%, анурия) следует корректировать с применением средств для внутривенного введения, после этого можно назначать нормогидрон.

Применение во время беременности и в период лактации. В рекомендуемых дозах лекарственное средство можно назначать во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

Не следует превышать рекомендуемые дозы лекарственного средства, если необходимость в дополнительном введении электролитов не подтверждена лабораторными исследованиями.

Пациентам, у которых дегидратация развилась на фоне почечной недостаточности, сахарного диабета или других хронических заболеваний, при которых нарушаются кислотно-щелочной, электролитный или углеводный баланс, требуется тщательный мониторинг при проведении терапии нормогидроном.

При применении лекарственного средства у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушением выведения калия из организма, нельзя исключить развитие гиперкалиемии.

При применении нормогидрона требуется консультация врача в следующих случаях: быстрое утомление, сонливость, замедление речи, пациент не отвечает на вопросы, повышение температуры тела более 39 °С, прекращение выделения мочи, появление жидкого кровавистого стула, диарея продолжительностью более 48 часов, внезапное прекращение диареи и появление сильных болей, если лечение на дому неэффективно или невозможно.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Применение препарата не влияет на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственное взаимодействие средства не изучено.

Раствор Нормогидрона имеет слабощелочную реакцию, поэтому может оказывать влияние на эффективность лекарственных средств, всасывание которых зависит от pH содержимого кишечника.

Диарея сама по себе может изменять всасывание многих лекарственных средств, которые абсорбируются в тонкой или толстой кишке, или средств, в метаболизме которых имеет место внутриспеченочная циркуляция

Упаковка

В пакетах по 18,9 г в упаковке № 20.



Бактолакт,

порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь, 5 доз

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты биологического происхождения, регулирующие равновесие кишечной микрофлоры. Препараты, содержащие микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту.

Состав на одну дозу

Клеток *Lactobacillus acidophilus* 95/25 – не менее 10^8 , выращенных на молочной среде.

Код АТХ: A07FA01.

Фармакологическое действие

Препарат представляет собой лиофилизированную микробную массу живых, антагонистически активных лактобактерий штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Терапевтический эффект препарата определяют содержащиеся в нем живые лактобактерии, которые обладают антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*), и тем самым нормализуют микрофлору кишечника (улучшают деятельность желудочно-кишечного тракта, обменные процессы, препятствуют формированию затяжных форм кишечных заболеваний). Повышают неспецифическую резистентность организма.

Показания к применению

Бактолакт применяется как вспомогательное средство для симптоматического лечения диареи и в качестве дополнения к восполнению потери жидкости и/или диетическим мерам у взрослых и детей.

В качестве профилактического средства при раннем переводе детей грудного возраста на искусственное вскармливание или вскармливание донорским молоком.

Способ применения и дозы

Внутрь. Содержимое флакона растворить в кипяченой воде комнатной температуры из расчета 5 мл (одна чайная ложка) на 1 дозу.

Растворять следующим образом: в стакан налить необходимое количество воды (в соответствии с количеством доз, указанных на флаконе); вскрыть флакон; из стакана перенести во флакон небольшое количество воды (не менее чайной ложки); после растворения (препарат растворяется в течение 5 минут с образованием гомогенной взвеси кремового цвета с кисломолочным запахом) содержимое флакона перенести в тот же стакан и перемешать. Одна чайная ложка растворенного таким образом препарата составляет одну дозу. Растворенный препарат хранению не подлежит.

Необходимое количество доз препарата (соответственно чайных ложек) следует применять за 30 минут до еды или между приемами пищи и желательно запивать молоком. Грудным детям препарат можно давать непосредственно перед кормлением. Взрослым рекомендуется принимать по 5–10 доз 3 раза в день.

Новорожденным детям назначают по 1–2 дозы на прием 3 раза в день.

Детям первого полугодия жизни препарат назначают по 3 дозы на прием 3 раза в день. Детям второго полугодия жизни – по 5 доз на прием 3 раза в день.

Детям старше одного года – по 5–10 доз на прием 3 раза в день.

Длительность курса лечения препаратом – от 10 дней до 1,5 мес.

Для закрепления полученного клинического эффекта или при отсутствии полной нормализации микрофлоры после окончания курса лечения, при заболеваниях, протекающих с рецидивами, целесообразны повторные курсы лечения. В этих случаях перед назначением препарата необходимо повторное исследование микрофлоры. Поддерживающие дозы препарата (половину суточной дозы) назначают через 2–3 недели в течение 1–1,5 мес.

Побочное действие

Аллергические реакции.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кандидоз.

Передозировка

О случаях передозировки препарата не сообщалось.

Особенности применения

Пациент должен быть проинформирован о необходимости:

– употребления достаточного количества жидкости для компенсации потери жидкости, обусловленной диареей;

– полноценно питаться на протяжении сохранения симптомов диареи, включая некоторые продукты питания, в частности, сырые фрукты, овощи, зелень, пряную пищу, охлажденную пищу и холодные напитки.

Особенности применения препарата у лиц с нарушением функции печени и почек не изучены.

Применение в педиатрии. Детям (в том числе и недоношенным) препарат можно применять с первых дней жизни. Новорожденным и детям грудного воз-



раста препарат назначают в процессе кормления, смешивая с грудным молоком или же добавляя к питательной смеси.

Беременность и период лактации. Не является противопоказанием. До настоящего времени в клинической практике не отмечалось проявления токсических эффектов в отношении развивающегося плода человека. Однако недостаточный мониторинг действия препарата во время беременности не позволяет исключить потенциальный риск развития побочных реакций.

Меры предосторожности

Если после двух дней лечения продолжается диарея, подходы к лечению следует подвергнуть пересмотру и при необходимости предпринять меры по восполнению потери жидкости с использованием препаратов для регидратации принимаемых внутрь или с помощью внутривенного введения растворов!

Непригоден для применения препарат, целостность упаковки которого нарушена (треснувшие флаконы), без маркировки, с измененными физическими свойствами (изменение цвета, сморщивание биомассы), при наличии постоянных включений.

Для разведения препарата не применять воду с температурой выше 40 °С.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Не влияет на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Бактолакт можно применять вместе с другими лекарственными средствами.

При лечении бактолактом следует избегать употребления пищевых продуктов, обладающих фитонцидной активностью (чеснок, лук). Используемый штамм-продуцент 95/25 резистентен к воздействию оксациллина и хлорамфеникола, слабо чувствителен к цефаклору, норфлоксацину, колистину и полимиксину.

Упаковка

По 5 доз во флаконах в упаковке № 6, № 40.

Лактобациллин, порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь, 5 доз

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты биологического происхождения, регулирующие равновесие кишечной микрофлоры. Препараты, содержащие микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту.

Состав на одну дозу

Клеток *Lactobacillus acidophilus* 95/25 – не менее 10^8 , клеток *Bacillus subtilis* S – не менее 10^7 .

Код АТХ: А07FA01.

Фармакологическое действие

Лактобациллин представляет собой комбинированный препарат, относящийся к группе зубиотиков – биогенных препаратов, представляющих собой лиофилизированную массу живых микроорганизмов, обычно обитающих в кишечнике человека. Их назначают при кишечных дисфункциях для профилактики и лечения дисбактериоза, который возникает в результате преимущественного размножения патогенной микрофлоры на фоне угнетения иммунитета и ослабления неспецифических факторов защиты макроорганизма. Наиболее частой причиной дисбактериоза является длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, подавляющих развитие нормальной микрофлоры кишечника, и глюкокортикостероидов, а также воздействие ионизирующей радиации, нарушающих иммунобиологическую реактивность организма. Суть назначения зубиотиков при дисбактериозе состоит в том, что при попадании в кишечник лиофилизированные бактерии оживают, быстро размножаются и создают в нем нормальный биоценоз путем конкурентного подавления роста патогенной микрофлоры. Препарат обладает высокой антагонистической активностью по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре (стафилококкам, псевдомонадам, клебсиеллам, сальмонеллам, шигеллам, протее, энтеропатогенной кишечной палочке), высоким заместительным эффектом, выраженными интерферон стимулирующими свойствами и, тем самым, нормализует деятельность желудочно-кишечного тракта, улучшает обменные процессы, повышает неспецифическую резистентность организма. Препарат относится к естественным экологически чистым фак-

торам защиты. Показано, что он также обладает способностью активировать продукцию интерферона.

Показания к применению

Лактобациллин показан для применения у взрослых. Его используют для лечения больных с дисбактериозом, при хронических энтеритах и колитах, а также у пациентов, перенесших острые кишечные инфекции. Лактобациллин применяют также при лечении больных с длительными кишечными дисфункциями неустановленной этиологии. В отличие от многих эубиотиков Лактобациллин можно применять для профилактики и лечения дисбактериоза у пациентов на фоне длительной антибиотико-, химио- и радиационной терапии.

Способ применения и дозы

Лактобациллин предназначен для приема внутрь. Перед применением флаконы вскрывают, и их содержимое растворяют кипяченой водой комнатной температуры из расчета 1 столовая ложка воды на один флакон. Препарат растворяется в течение 5 минут с образованием гомогенной взвеси кремового цвета со специфическим запахом. Затем содержимое переносят в стакан с водой, перемешивают и выпивают. Лактобациллин следует применять за 30 минут до еды или между приемами пищи. Взрослым рекомендуется принимать по 5–10 доз препарата 3 раза в день. При назначении в сутки менее 15 доз Лактобациллина эффективность лечения значительно снижается. Длительность курса лечения препаратом – от 7–10 дней до 1,5 мес. Наиболее оптимальная продолжительность лечения лактобациллином – 21 день.

Побочное действие

При применении лактобациллина побочные реакции не выявлены.

Противопоказания

Применение препарата лактобациллин противопоказано пациентам с повышенной индивидуальной чувствительностью к любому из компонентов препарата (лактобактерии, бациллы), молочным продуктам. Других противопоказаний к применению препарата лактобациллин не установлено. В настоящее время не имеется адекватных клинических данных о безопасности применения препарата у детей, а также во время беременности и в период грудного вскармливания.

Передозировка

О случаях передозировки препарата не сообщалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенциально опасных лекарственных взаимодействий не установлено. Лактобациллин можно применять вместе с другими лекарственными препаратами. При лечении препаратом следует избегать употребления пищевых продуктов, обладающих фитонцидной активностью (чеснок, лук). Используемые

штаммы-продуценты резистентны к бензилпенициллину, тетрациклину, линкомицину, ампициллину, оксациллину, цефазолину, цефотаксиму, сульфаниламидам, хлорамфениколу, слабо чувствительны к азитромицину, цефаклору, цефепиму, норфлоксацину, ципрофлоксацину, колистину и полимиксину.

Упаковка

По 5 доз во флаконы. 6 флаконов помещают в пачку. Упаковка для стационаров: 40 флаконов в групповую коробку.

Ацидин-пепсин, таблетки

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, способствующие пищеварению.

Состав

Каждая таблетка содержит *активные вещества*: бетаина гидрохлорид (ацидин) в пересчете на 100% вещество – 200 мг; пепсин свиной (в пересчете на 100% пепсин) – 0,5 мг.

Код АТХ: А09АС01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Пищеварительное (протеолитическое) ферментное средство. Пепсин обладает протеолитическими свойствами. Является одним из основных протеолитических ферментов пищеварительного тракта. Пепсин вырабатывается в клетках слизистой оболочки желудка в неактивной форме (как профермент пепсиноген), который превращается в активный фермент в желудочном содержимом. Пепсин действует на начальном этапе переваривания белков в пищеварительном тракте. В кислой среде желудочного содержимого гидролизует белки до пептидов. Среди продуктов гидролиза имеются и аминокислоты. Пепсин проявляет оптимальную активность при рН 1,4–2,5. При рН 5,0 вызывает створаживание молока. В случае повышения рН активность пепсина снижается, а при рН более 6,0 – прекращается. Соляная кислота повышает кислотность желудочного сока, создает оптимальное рН для активности пепсина. Пепсин и соляная кислота (образуемая в результате гидролиза бетаина гидрохлорида) повышают кислотность желудочного сока, обладают протеолитическими свойствами, что способствует пищеварению в желудке.

Фармакокинетика

Не всасывается из ЖКТ и поэтому не обнаруживается в системном кровотоке. Пепсин разрушается в двенадцатиперстной кишке под действием ферментов поджелудочной железы. Бетаина гидрохлорид при введении в желудок легко гидролизует с выделением свободной соляной кислоты.

Показания к применению

Гипоцидный и анацидный гастрит, ахилия, диспепсия.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, во время или после еды, предварительно растворив в 50–100 мл воды. Взрослым – по 2 таблетки 3–4 раза в сутки, детям – по $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ таблетки 3–4 раза в сутки.

Побочное действие

Аллергические реакции, изжога, гастралгия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперацидность желудочного сока (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит).

Передозировка

До настоящего времени явления передозировки лекарственным средством не описаны. Редко, при применении в больших дозах, возможны: тошнота, изжога, гастралгия, рвота, понос, аллергические реакции.

Особенности применения

Беременность и лактация. Данных о возможности использования препарата при беременности и лактации до настоящего времени не получено, поэтому применение ацидин-пепсина в период беременности возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода, а при необходимости назначения препарата в период лактации рекомендуется решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эффект Ацидин-пепсина снижается при одновременном приеме антацидов (маалокс, фосфалюгель, рутацид, гелусил-лак, ренни, бикарбонат натрия и др.), танина.

Пепсин разрушается под действием алкоголя.

Упаковка

По 50 таблеток в банку. Каждую банку в пачку.

Панкреатин-Белмед,

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 ЕД

Международное непатентованное название

Мультиэнзимы (липаза, протеаза и др.).

Multienzymes (lipase, protease etc.) .

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, способствующие пищеварению. Ферментные препараты.

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество*: панкреатин – 25 ЕД.

Код АТХ: А09АА02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Пищеварительное ферментное средство. Входящие в состав панкреатические ферменты (липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин) способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров – до глицерина и жирных кислот, крахмала – до декстринов и моносахаридов, улучшает функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, нормализует процессы пищеварения. Трипсин подавляет стимулированную секрецию поджелудочной железы, оказывая анальгезирующее действие. Максимальная ферментативная активность препарата отмечается через 30–45 мин. после перорального приема.

Фармакокинетика

Панкреатические ферменты высвобождаются из лекарственной формы в щелочной среде тонкого кишечника, т.к. защищены от действия желудочного сока оболочкой.

Показания к применению

Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, панкреатэктомия), ахилия. Подготовка к рентгенологическому исследованию и УЗИ органов брюшной полости.

Способ применения и режим дозирования

Препарат принимают внутрь 3–6 раз в сутки, во время еды, не разжевывая и запивая большим количеством жидкости (вода, фруктовые соки). Доза устанавливается индивидуально, в зависимости от возраста и степени тяжести расстройства пищеварения.

Взрослые и дети старше 14 лет обычная разовая доза 50–100 ЕД (2–4 таблетки); суточная доза составляет 200–400 ЕД (8–16 таблеток).

Средняя разовая доза для детей 6–7 лет – 25 ЕД (1 таблетка), 8–9 лет – 25–50 ЕД (1–2 таблетки) 10–14 лет – 50 ЕД (2 таблетки).

Продолжительность лечения может варьировать от нескольких дней (при нарушении пищеварения, погрешности в диете) до нескольких месяцев и даже лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

Побочное действие

Аллергические реакции, редко – диарея или запор, тошнота, дискомфорт в эпигастральной области. При длительном применении в высоких дозах – гиперурикозурия, гиперурикемия, структуры в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита.

Пациенты с такими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны принимать Панкреатин-Белмед.

Передозировка

Симптомы: гиперурикозурия, гиперурикемия. У детей – запоры.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Особенности применения

При длительном применении одновременно назначают препараты железа.

Применение препарата во время беременности и период лактации возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Негативного влияния на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами препарат не оказывает.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Образует нерастворимые комплексы с фолатами, вследствие чего существенно уменьшается их абсорбция. Снижает всасывание железа (особенно при длительном применении).

Одновременное применение антацидных средств, содержащих кальций карбонат и/или магния гидроксид, может привести к снижению эффективности панкреатина.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Одну, пять контурных упаковок помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок помещают в коробку из картона.



Гепавилаг,

гранулы для приготовления раствора для приема внутрь

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинация аминокислот для энтерального применения.

Состав

Каждый пакет содержит *активное вещество*: L-лейцин – 1,0 г, L-валин – 0,5 г, L-изолейцин – 0,5 г, L-аргинина гидрохлорид – 0,418 г, глицилглицин – 0,084 г.

Код АТХ: А16АА

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Гепавилаг содержит три незаменимых аминокислоты L-лейцин, L-валин, L-изолейцин, необходимые для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов, одну заменимую аминокислоту – L-аргинин и дипептид глицилглицин. По составу преобладают разветвленные аминокислоты, которые обеспечивают стабилизацию обмена ароматических аминокислот, оказывают положительное действие на обмен белков в мышцах, печени и нейромедиаторов в центральной нервной системе. Исследования в области компенсации мальнутриции, как фактора риска прогрессировать циррозов, показали, что при успешной компенсации мальнутриции с использованием разветвленных незаменимых аминокислот удается добиться снижения летальности при циррозах печени. Обычными состояниями, при которых используются разветвленные незаменимые аминокислоты, являются состояния с отрицательным азотистым балансом, состояния с метаболическим напряжением (гиперметаболизм), состояния с интолерантностью к белкам (циррозы печени). Установлен защитный эффект разветвленных незаменимых аминокислот на развитие сакропении у лиц пожилого и старческого возраста. Исследования у пациентов с циррозами печени при инфузионном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью показали, что происходит увеличение содержания в крови введенных аминокислот и уменьшение ароматических аминокислот и метионина, при этом отмечается улучшение показателей печеночной энцефалопатии и электроэнцефалограммы. Из пяти аминокислот препарата Гепавилаг, в соответствии с исследованиями *in vitro* на скелетных мышцах, показано, что лейцин, прежде всего, ответственен за индукцию синтеза белка. Стимулирующий эффект лейцина на синтез белка установлен через индукцию трансляции мРНК. При этом имеется множество дополнительных

механизмов, включая фосфорилирование рибосомного бежа, активацию киназы S6, фактора иницирования (eIF) 4E. Ключевым компонентом в этом процессе и сопутствующем ему фосфорилировании, у млекопитающих является сигнальный белок-переключатель, названный mTOR (mammalian target of rapamycin). Обнаружено, что именно аминокислоты с разветвленной боковой цепью, в отличие от других гидрофобных аминокислот, способны обеспечить потребность в поддержании структуры белка и способствуют уменьшению скорости деградации белков, сохраняя их нативную структуру. Более того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью уменьшают протеолиз белков и их эффект, по-видимому, связан с инсулиноподобным действием на атрогин-1 (atrogin-1).

Фармакокинетика

L-лейцин, L-валин и L-изолейцин и аргинин при приеме внутрь хорошо всасываются из ЖКТ (биодоступность составляет более 96%). Аминокислоты сначала попадают в портальную вену печени, и лишь затем в системный кровоток. Из внутрисосудистого пространства аминокислоты перераспределяются в межклеточную жидкость и переносятся внутрь клеток разных тканей. Оценка фармакокинетики аминокислот с разветвленной боковой цепью по степени окисления меченого фенилаланина показала, что наиболее оптимальным является совместное введение трех аминокислот валина, лейцина и изолейцина. При этом обнаружено, что высокие концентрации лейцина в крови сопровождаются уменьшением концентрации валина и изолейцина, в сочетании с активацией соответствующих дегидрогеназ. Концентрации свободных аминокислот в плазме крови и тканей регулируются эндогенными механизмами в узком диапазоне, который зависит от возраста, состояния питания и клинического состояния больного.

Биотрансформация

Первые этапы в катаболизме аминокислот с разветвленной боковой цепью являются общими для трех аминокислот, через соответствующие аминотрансферазы и дегидрогеназы, с образованием их кето-производных (BCKD). При этом идентифицированы как цитозольные, так и митохондриальные изоферменты аминотрансфераз. Их дальнейший метаболизм различается и характеризуется прежде всего разным уровнем образования конечных продуктов (глюкоза и/или кетонные тела). Катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью специфически регулируется аллостерическими и ковалентными механизмами. BCKD ингибируют фосфорилирование и активизируют дефосфорилирование, что лежит в основе их воздействия на мембранные структуры в клетках. Сами BCKD имеют следующее распределение по степени метаболической активности: наибольшая их часть приходится на скелетные мышцы (60–70%) и жировую ткань (15–20%) и очень небольшая часть сосредоточена в печени (около 10%). Аргинин метаболизируется в печени, в результате гидролиза образуются мочевины и орнитин.

Распределение

При введении смеси валина, лейцина и изолейцина эти аминокислоты, и прежде всего лейцин накапливаются преимущественно в скелетных мышцах

и печени. Однако, через 4 часа после внутривенного введения 60% лейцина полностью метаболизируется и продукты метаболизма определяются в выдыхаемом CO_2 .

Выведение

При введении аминокислот с разветвленной боковой цепью абсолютная экскреция аминокислот меняется по направлению от больших величин к меньшим в ряду аминокислот следующим образом: аргинин, валин, изолейцин и лейцин. Избыток L-лейцина, L-валина и L-изолейцина выводится почками в неизменном виде. Аргинин выделяется в ходе клубочковой фильтрации и почти полностью реабсорбируется в почках. Фармакокинетика глицилглицина подробно не изучена.

Показания к применению

Гепавилаг применяют как источник разветвленных аминокислот, необходимых для синтеза биологически важных компонентов, дефицит которых отмечается при хронических диффузных заболеваниях печени и других состояниях с катаболическими вариантами метаболизм.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, предварительно растворив содержимое пакета в 100–150 мл кипяченой воды. *Суточная доза для взрослых* составляет 12–15 г гранулята (4–5 пакетов), разделенная на 2–3 приема. У пациентов с повышенной потребностью в аминокислотах допускается применение препарата в более высоких дозах 18–24 г гранулята, что соответствует 6–8 пакетам лекарственного средства. Продолжительность курса лечения составляет не менее 30 суток.

Побочное действие

При применении препарата Гепавилаг в соответствии с показаниями и рекомендациями по дозировке, побочные явления возникают редко. Изредка отмечается тошнота, рвота, приливы жара и потливость. Возможны реакции гиперчувствительности.

Противопоказания

Применение лекарственного средства Гепавилаг противопоказано у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма аминокислот, необратимыми поражениями почек с уремией. В настоящее время объективные данные об эффективности и безопасности применения препарата Гепавилаг во время беременности и в период лактации отсутствуют, в связи с этим указанное лекарственное средство не рекомендуется применять у беременных. На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Дети

Из-за недостаточного опыта применения Гепавилаг не должен использоваться у детей.

Беременность и кормление грудью

В настоящее время объективные данные об эффективности и безопасности применения препарата Гепавилаг во время беременности и в период лактации отсутствуют, в связи с этим указанное лекарственное средство не рекомендуется применять у беременных. На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Передозировка

Явлений передозировки не установлено.

Меры предосторожности

Специальных мер предосторожности при применении лекарственного средства Гепавилаг не требуется. Препарат не влияет на быстроту психомоторных реакций и на способность управлять транспортом и другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В настоящее время отсутствуют данные о каких-либо лекарственных взаимодействиях при одновременном применении препарата Гепавилаг с другими лекарственными средствами, а также сведения о взаимодействии между компонентами препарата в составе лекарственной формы.

Упаковка

По 3 г в пакет. По 20 пакетов помещают в пачку из картона.

Тавамин, капсулы 200 мг

Международное непатентованное название

Аминокислоты и их производные.

Amino acids and derivatives.

Фармакотерапевтическая группа

Аминокислоты и их производные.

Состав

Каждая капсула содержит *действующие вещества*: L-валин – 34 мг, L-изолейцин – 26 мг, L-лейцин – 101 мг, таурин – 39 мг.

Код АТХ: А16АА.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Лекарственное средство Тавамин содержит 3 незаменимых для человека аминокислоты с разветвленной боковой цепью: L-валин, L-изолейцин, L-лейцин, необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов.

Разветвленные аминокислоты обеспечивают стабилизацию обмена ароматических аминокислот, оказывают положительное действие на обмен белков в мышцах, печени и нейромедиаторов в центральной нервной системе. Обычными состояниями, при которых используются разветвленные незаменимые аминокислоты, являются состояния с мальассимиляцией аминокислот (с разветвленной боковой цепью, состояния с метаболическим напряжением (гиперметаболизм), состояния с толерантностью к белкам (циррозы печени). Установлен защитный эффект у разветвленных незаменимых аминокислот на развитие саркопении у лиц пожилого и старческого возраста.

Исследования у пациентов с циррозами печени показали, что происходит уменьшение содержания в крови аминокислот с разветвленной боковой цепью и увеличение ароматических аминокислот и метионина, при этом отмечается ухудшение проявлений печеночной энцефалопатии и электроэнцефалограммы.

Из трех аминокислот с разветвленной боковой цепью лекарственного средства Тавамин, в соответствии с исследованиями *in vitro* на скелетных мышцах, показано, что лейцин, прежде всего, ответственен за индукцию синтеза белка. Стимулирующий эффект лейцина на синтезе белка установлен через индукцию трансляции mRNA. При этом имеется множество дополнительных механизмов, включая фосфорилирование рибосомного белка, активацию киназы S6, фактора иницирования (eIF) 4E. Ключевым компонентом в этом процессе и сопутству-

ющем ему фосфорилированием, у млекопитающих, является сигнальный белок переключатель, названный mTOR (mammalian target of rapamycin). Обнаружено, что именно аминокислоты с разветвленной боковой цепью способны обеспечить поддержание структуры белка, в отличие от других гидрофобных аминокислот, и они способствуют уменьшению скорости деградации белков, сохраняя их нативную структуру. Более того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью уменьшают протеолиз белков и их эффект, по-видимому, связан с инсулиноподобным действием на атрогин-1 (atrogin-1).

Аминокислота таурин, входящая в состав лекарственного средства Тавамин, не включается в структуру белков и обеспечивает, прежде всего, процесс конъюгации в печени экзогенных и эндогенных соединений с образованием тауро – конъюгатов, включая тауро – конъюгаты желчных кислот. Кроме того, показано, что таурин обладает следующими свойствами: модулирующим действием на мембраны клеток, регулирует осмотическое давление в клетках (осморегулятор клеток), регулятор связывания кальция и его транспорта, нейромодулятор, нейропротектор от избытка глутамата, способностью восстанавливать дисфункцию эндотелия сосудов. Более того, таурин и его белок транспортер TauT protein, являются важными компонентами в регуляции клеточного цикла и апоптоза клеток. Указанные выше эффекты таурина возникают при достаточно низких концентрациях этой аминокислоты в крови и межклеточной жидкости.

У человека показано, что таурин оказывает метаболическое, кардиотропное и гипогликемическое действие, обладает осморегуляторным и мембранопротекторным свойствами, положительно влияет на фосфолипидный обмен клеточных мембран.

Характер метаболических сдвигов, формирующихся при введении Тавамина, свидетельствует о способности лекарственного средства сочетать в себе свойства входящих в его состав отдельных компонентов (таурина и аминокислот с разветвленной боковой цепью): активировать окислительно-восстановительные процессы, реакции детоксикации и промежуточный обмен аминокислот в печени, а также оказывать стабилизирующее действие на мембраны гепатоцитов. Тавамин обладает гепатопротекторным действием при остром и хроническом поражении печени, сочетающем в себе метаболические эффекты входящих в его состав таурина и аминокислот с разветвлённой боковой цепью, которыми обусловлено его специфическое фармакологическое действие, включающее активацию окислительно-восстановительных процессов в печени, стабилизацию плазматических мембран гепатоцитов, нормализацию процессов энергообразования, формирования фонда свободных аминокислот и их производных. Тавамин вызывает достоверное снижение удельной активности алкогольдегидрогеназы печени при хронической алкогольной интоксикации и ускорение детоксикации ацетальдегида. Тавамин при введении на фоне хронической алкогольной интоксикации увеличивает отношение суммы концентраций тормозных аминокислот-трансммиттеров к возбуждающим, за счет снижения содержания первых и повышения – вторых. Это обосновывает рациональность применения Тавамина для уменьшения как нейрохимических сдвигов, сопровождающих печеночную энце-

фалопатию, так и существующего при этом метаболического дисбаланса. Тавамин проявляет выраженную антиоксидантную активность. Общий патологический синдром, объединяющий токсические, лекарственные и алкогольные поражения печени; гепатит (подострый, хронический) любой этиологии, алкогольная гепатопатия, печеночная энцефалопатия – это расстройства портального кровообращения разной степени выраженности. Действия Тавамина, при данном патологическом синдроме, направлено на сосуды портальной системы за счет таурина (эпителиальную дисфункцию, проницаемость, стабилизацию мембраны эндотелия), в сочетании с облегчением процесса конъюгации и биотрансформации эндогенных веществ и ксенобиотиков в печени, с образованием тауро-конъюгатов.

Основным биомаркером оценки конъюгации является уровень билирубина в крови, который и имел положительную динамику у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, получавших тавамин.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ отдельных аминокислот с разветвленной боковой цепью (у здоровых людей) составляет 5–15 мин. Около 50% лейцина накапливалась в органах через 30 минут после внутривенного введения, преимущественно в скелетных мышцах и печени. Через 4 часа 60% лейцина полностью метаболизируется, и продукты метаболизма определялись в виде выдыхаемого CO_2 .

Фармакокинетические параметры при оральном введении смеси аминокислот с разветвленной боковой цепью имеют следующие значения:

для L-изолейцина – $AUC_{0-10} = 98$ мкг/мл, $C_{max} = 25$ мкг/мл, $T_{max} = 0,8$ ч, $T_{1/2} = 6$ ч;

для L-лейцина- $AUC_{0-10} = 205$ мкг/мл, $C_{max} = 49$ мкг/мл, $T_{max} = 0,9$ ч, $T_{1/2} = 6,2$ ч;

для L-Валина - $AUC_{0-10} = 313$ мкг/мл, $C_{max} = 52$ мкг/мл, $T_{max} = 0,9$ ч, $T_{1/2} = 6,1$ ч.

При внутривенном введении меченного валина и лейцина фармакокинетика не имела отличий у практически здоровых лиц и пациентов с циррозом печени.

Исследования с мечеными валином, лейцином и изолейцином у человека показали, что их значительная часть, около 70%, попадает, прежде всего, в скелетные мышцы, но при этом доля образовавшихся кето-производных невысока.

Аминокислоты с разветвленной боковой цепью участвуют в элиминации глутамина и аммиака из мозговой ткани, устраняя, таким образом, нейротоксический эффект, как самого глутамина, так и аммиака.

Оценка фармакокинетики аминокислот с разветвленной боковой цепью по степени окисления меченного фенилаланина показала, что наиболее оптимальным является совместное введение трех аминокислот валина, лейцина и изолейцина. При этом, обнаружено, что высокие концентрации лейцина в крови сопровождаются уменьшением концентрации валина и изолейцина, в сочетании с активацией соответствующих дегидрогеназ. Эти данные доказывают необходимость совместного введения этих трех аминокислот с разветвленной боковой цепью в соответствующем соотношении, которое и имеется в лекарственном средстве тавамин.

После однократного приема таурина в дозе 0,5 г, таурин определяется в крови через 15–20 мин, C_{max} достигается через 1,5–2 ч. Полностью выводится из организма в течение суток.

Биотрансформация

Первые этапы в катаболизме аминокислот с разветвленной боковой цепью являются общими для трех аминокислот, через соответствующие аминотрансферазы и дегидрогеназы, с образованием их кето-производных (BCKD). При этом идентифицированы как цитозольные, так и митохондриальные изоферменты аминотрансфераз. Их дальнейший метаболизм различается, и характеризуется прежде всего разным уровнем образования конечных продуктов (глюкоза и/или кетонные тела). Катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью специфически регулируется аллостерическими и ковалентными механизмами. BCKD ингибируют фосфорилирование и активизируют дефосфорилирование, что лежит в основе их воздействия на мембранные структуры в клетках.

Сами BCKD имеют следующее распределение по степени метаболической активности: наибольшая их часть приходится на скелетные мышцы (60–70%) и жировую ткань (15–20%) и очень небольшая часть сосредоточена в печени (около 10%).

Таурин синтезируется в печени из цистеина и метионина с участием пиридоксаль-5- фосфата. Дополнительно таурин поступает в организм с пищей.

При внутривенном введении таурин обнаруживается в крови, моче, желчи и фекалиях. Было показано, что таурин имеет два фонда обмена: малый быстрый (около 2 ммоль, $T_{1/2} = 0,1$ час) и большой медленный (около 98 ммоль, $T_{1/2} = 70$ час).

Распределение

При внутривенном введении смеси валина, лейцина и изолейцина эти аминокислоты и, прежде всего лейцин, накапливаются, преимущественно в скелетных мышцах и печени. Однако, через 4 часа после введения 60% лейцина полностью метаболизируется и продукты метаболизма определялись в виде выдыхаемого CO_2 .

При пероральном поступлении таурина отмечается быстрое повышение содержания таурина в крови с быстрым выделением его с мочой, при этом таурин не включается в большой медленный пул, и вызывает лишь слабое увеличение содержания таурина в тканях. Наиболее высокое содержание таурина определяется в нейтрофилах и сетчатке глаза, далее следует содержание таурина в скелетных мышцах и сердечной мышце.

Выведение

При введении аминокислот с разветвленной боковой цепью абсолютная экскреция аминокислот меняется по направлению от больших величин к меньшим, в ряду аминокислот, следующим образом: глутамин, серин, глицин, треонин, гистидин, аланин, аргинин, тирозин, валин, метионин, изолейцин, фенилаланин, лейцин и лизин.

Выведение таурина обеспечивается на 95% почками (с мочой), в виде неизменного таурина (около 70%) и в виде сульфата (около 25%).

Показания к применению

- токсическое поражение печени;
- цирроз печени (в составе комплексной терапии);

- гепатит (подострый, хронический) различной этиологии; печеночная энцефалопатия;
- алкогольная болезнь печени.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь по 3–5 капсул 3 раза в день после еды. Курс лечения до 20 дней. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. При необходимости повторное применение возможно с интервалом в 2 недели.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции (крапивница, кожный зуд), диспепсические расстройства.

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки лекарственным средством не сообщалось.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства. При генетических расстройствах обмена аминокислот: синдром мочи в виде кленового сиропа.

Особенности применения

Применение во время беременности и в период лактации. Не рекомендуется применять Тавамин во время беременности и в период лактации.

Влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами. Не влияет на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами.

Следует соблюдать осторожность при применении у лиц с низким артериальным давлением, гипохолестеринемией, гипотромбоцитемией, у лиц принимающих антиагреганты и антикоагулянты, у пациентов с сахарным диабетом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данных по взаимодействию Тавамина и разветвленных аминокислот с другими лекарственными средствами не опубликовано. Взаимодействие таурина, который входит в состав лекарственного средства, возможно со следующими лекарственными средствами: антигиперлипидемическими; антиагрегантами и антикоагулянтами; сахароснижающими препаратами; средствами, снижающие артериальное давление – усиление эффекта.

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке.

По одной, две, три или пять контурных ячейковых упаковок вкладывают в пачку из картона коробочного.



В. КРОВЕТВОРЕНИЕ И КРОВЬ

Овомин-Белмед,

раствор для инъекций 12 000 АТЕ/мл

Международное непатентованное название

Отсутствует.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы протеиназ плазмы.

Состав

Каждая ампула содержит *активное вещество*: овомин – 60 000 АТЕ.

Код АТХ: B02AB.

Фармакологическое действие*Фармакодинамика*

Действующим веществом препарата является овомукоид – гликопротеид утиных яиц. Оказывает ингибирующее протеолиз действие, способствует устранению патологической гиперреактивности протеиназных систем органов и тканей. Препарат обладает поливалентной антипротеиназной активностью преимущественно по отношению к сериновым протеиназам – трипсину, альфа-химотрипсину, лейкоцитарной и панкреатической эластазе, лейкоцитарным катепсинам G, а также некоторым бактериальным протеиназам. Одна молекула овомукоида способна взаимодействовать с одной молекулой альфа-химотрипсина и двумя молекулами трипсина, ингибируя их активность до 95%. Вызывает избирательное угнетение в крови и плазме протеолитических ферментов, способствует детоксикации организма при патологических состояниях, сопровождающихся активацией протеолиза и ферментной интоксикацией, а также предотвращает необратимое разрушение присутствующих в биологических жидкостях веществ белковой природы. Препарат нейтрализует активированные формы протеиназ, не изменяя концентрацию ингибиторов этих ферментов. Следствием достигаемой введением овомина балансировки в системе протеиназы – ингибиторы является стабилизация основных показателей системной гемодинамики, нормализация сосудистой проницаемости, снижение выработки кардиотропных, вазотропных и других биологически активных пептидов.

Внутрисуставное введение препарата приводит к нейтрализации избыточного уровня протеолитических лизосомальных ферментов (медиаторов вос-

паления) в синовиальной жидкости и купированию местной воспалительной реакции в суставе.

Фармакокинетика

После внутривенного, внутриартериального введения препарат быстро распределяется в организме, проникает в печень, почки, кровь, легкие, поджелудочную железу, сердце и селезенку. При внутрибрюшинном пути введения наибольшее удельное накопление омомукоида отмечено в поджелудочной железе, при достаточной высокой его концентрации в крови; омомукоид обнаруживается также в печени, почках, в селезенке и легких. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 4 ч.

Внутривенный, внутриартериальный способ введения позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию в крови в течение 4–6 ч. При внутрибрюшинном введении препарата максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2 ч, элиминация из организма замедляется на 1–2 часа по сравнению с внутривенным введением. Препарат элиминируется почками. Через 24 ч после инъекции в организме обнаруживаются следы омомукоида.

Показания к применению

В качестве лечебного и профилактического средства в комплексном лечении различных форм острого и хронического панкреатита, разлитого гнойного перитонита, обширных некротических процессов мягких тканей, ожоговой болезни, комбинированных поражений, краш-синдрома, синдромов включения после реплантации крупных сегментов конечностей и отторжения после трансплантации органов и тканей, острого и хронического холецистита, острой и хронической печеночной и почечной недостаточности, острых отравлений в стадии эндотоксемии, посттрансфузионных реакций.

Профилактика ферментативного аутолиза поджелудочной железы при операциях на ней и рядом расположенных органах.

Лечение синовитов при ревматоидном артрите, остеоартрите.

Способ применения и дозы

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций требуется обязательное проведение биологической пробы перед началом лечения и тщательного наблюдения во время лечения. Учитывая белковую природу омомина, введение препарата целесообразно проводить медленно, только в положении лежа, и после введения первых 2–3 мл инфузионного раствора следует сделать перерыв на 10 минут для оценки ситуации (биологическая проба на совместимость). При отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. При использовании омомина необходимо иметь наготове средства неотложной помощи при аллергической/анафилактической реакции.

Дозы определяются индивидуально с учетом показаний и состояния больного. Препарат наиболее эффективен при использовании на ранних стадиях заболевания в максимальных суточных терапевтических дозах.

Препарат вводят внутривенно или внутриаартериально, капельно, медленно (20–40 капель/минуту). Непосредственно перед применением разводят содержимое ампулы в 200–400 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Начальная доза составляет 1500–1800 АТЕ (анти трипсиновых единиц) на кг массы тела больного. Затем переходят на поддерживающие дозы 750–800 АТЕ/кг через каждые 6 часов в течение первых суток лечения. Суммарная суточная доза препарата, вводимая в организм за первые 24 часа, не должна превышать 5000 АТЕ/кг при внутривенном введении. В последующие дни суточную дозу снижают вдвое, распределяя ее равномерно в течение дня и ночи. Препарат вводят до достижения клинического эффекта, но не более 6 суток.

Овомин можно вводить внутривентриально, что обеспечивает инактивацию протеиназ, содержащихся в брюшном выпоте при острых деструктивных абдоминальных заболеваниях. Этот же путь введения рекомендуется при оперативных вмешательствах в области гепатопанкреатической зоны с целью профилактики возникновения послеоперационного реактивного панкреатита. В случае комбинированного (внутривенного или внутриаартериального, внутривентриального) введения максимальная терапевтическая доза препарата не должна превышать 5000 АТЕ/кг.

При хронических формах патологических процессов, а также с целью профилактики активации протеолитических ферментов в послеоперационном периоде, снижения уровня ферментемии после курса химио- или лучевой терапии назначают Овомин в течение 5–6 дней в дозах 750–800 АТЕ/кг в сутки под контролем данных лабораторных исследований.

Для локальной терапии синовитов раствор Овомина вводят внутрисуставно в крупные суставы (плечевые, коленные) в дозе 12 000–24 000 АТЕ с интервалом 2–3 дня, курс – 2–3 инъекции.

При нарушении функции почек не требуется проводить коррекцию режима дозирования.

Изменение режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Побочное действие

У пациентов, ранее не применявших Овомин, аллергические/анафилактические реакции развиваются в редких случаях. При повторном применении Овомина риск развития аллергических /анафилактических реакций может быть повышен. Риск развития аллергических /анафилактических реакций, связанных с повторным введением препарата, повышен в случае повторного применения менее чем через 12 месяцев после первичного введения. Даже если при повторном применении Овомина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию тяжелых аллергических реакций или анафилактического шока.

Симптомы аллергических/анафилактических реакций со стороны:

Органов дыхания: бронхоспазм.



Сердечно-сосудистой системы: гипотензия, повышение частоты сердечных сокращений.

Кожи: крапивница, зуд, сыпь.

Пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе.

В случае развития реакций гиперчувствительности следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий – инфузионное введение адреналина/эпинефрина, кортикостероидов.

Другое: в редких случаях возможны артериальная гипертензия/гипотензия, тахикардия, кратковременное головокружение после инъекции, чувство жара.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ингибиторам протеаз (Овомин, Апротин), поливалентная аллергия.

Противопоказано применение у пациентов, у которых выявляются овомин-специфические IgG, имеют высокий риск развития анафилактической реакции при лечении Овомином.

В случае, когда проведение теста на овомин-специфичные IgG невозможно, противопоказано применение Овомина у пациентов, у которых нельзя исключить его введение в течение последних 12 месяцев.

Передозировка

В случае передозировки препарата и отсутствия побочных реакций медикаментозная коррекция не проводится.

При передозировке может наблюдаться усиление побочных эффектов препарата. В этом случае показана симптоматическая терапия. С целью ускорения элиминации препарата осуществляют внутривенное введение инфузий кристаллоидных растворов на фоне форсированного диуреза.

Особенности применения

Не следует вводить препарат более 6 суток.

Применение во время беременности и в период лактации. Безопасность применения препарата при беременности и в период лактации в клинических испытаниях не установлена. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Меры предосторожности

С особой осторожностью использовать у пациентов с отягощенным анамнезом.

При применении Овомина, особенно при повторном применении препарата возможно развитие аллергических/ анафилактических реакций. Поэтому

перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. При использовании Овомина необходимо иметь наготове средства неотложной помощи при аллергической/анафилактической реакции.

Лечение препаратом требует обязательного выполнения всем больным перед лечением биологической пробы и тщательного наблюдения во время лечения. Учитывая белковую природу Овомина, введение препарата целесообразно проводить медленно, только в положении лежа, и после введения первых 2–3 мл инфузионного раствора следует сделать перерыв на 10 минут для оценки ситуации (биологическая проба на совместимость).

Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиваться и при введении терапевтической дозы препарата, даже если во время введения пробной дозы побочных реакций не отмечалось.

Если при применении препарата возникают реакции гиперчувствительности, введение препарата следует немедленно прекратить и провести стандартные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

При назначении препарата пациентам с хронической почечной недостаточностью или относящимся к группе риска (например, параллельное применение аминогликозидов), рекомендуется тщательно проанализировать соотношение риск/польза.

Препараты для парентерального введения должны проходить визуальный контроль непосредственно перед применением. Нельзя использовать остатки раствора для последующего применения.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами: препарат не влияет на способность управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Допускается внутривенное капельное введение Овомина в составе кристаллоидных инфузионных растворов.

Сочетанное внутрисуставное введение препарата и глюкокортикостероидов пролонгированного действия усиливает терапевтический эффект глюкокортикостероидов. Стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза (r-tPA): в зависимости от дозы при одновременном применении овомин уменьшает активность этих препаратов. Овомин усиливает действие гепарина.

Фармацевтическая несовместимость

Овомин следует рассматривать как несовместимый с другими лекарственными средствами препарат. Не следует смешивать его в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Упаковка

По 5 мл в ампулах в упаковке № 5 или в контурной ячейковой упаковке № 5×1.

Гепавил, раствор для инфузий

Международное непатентованное название

Раствор аминокислот с разветвленной боковой цепью для парентерального использования.

Фармакотерапевтическая группа

Растворы для внутривенного введения. Растворы для парентерального питания. Аминокислоты. Гепатопротекторы.

Состав

Каждая бутылка содержит:	объемом 200 мл	объемом 400 мл
<i>активные вещества:</i>		
L- Валин	1,2 г	2,4 г
L- Изолейцин	1,2 г	2,4 г
L- Лейцин	2,4 г	4,8 г
<i>вспомогательные вещества:</i>		
глюкоза безводная	20 г	40 г
вода для инъекций	до 200 мл	до 400 мл

Код АТХ: B05BA01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Раствор для инфузий Гепавил содержит 3 незаменимых для человека аминокислоты с разветвленной боковой цепью: L-валин, L-изолейцин, L-лейцин, необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов. Разветвленные аминокислоты обеспечивают стабилизацию обмена ароматических аминокислот, оказывают положительное действие на обмен белков в мышцах, печени и нейромедиаторов в центральной нервной системе. Исследования в области компенсации мальнутриции, как фактора риска прогрессирования циррозов, показали, что при успешной компенсации мальнутриции с использованием разветвленных незаменимых аминокислот удается добиться снижения летальности при циррозах печени. Обычными состояниями, при которых используются разветвленные незаменимые аминокислоты, являются состояния с отрицательным азотистым балансом, состояния с метаболическим напряжением (гиперметаболизм), состояния с интолерантностью к белкам (циррозы печени). Установлен защитный

эффект разветвленных незаменимых аминокислот на развитие саркопении у лиц пожилого и старческого возраста. Исследования у пациентов с циррозами печени при инфузионном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью показали, что происходит увеличение содержания в крови введенных аминокислот и уменьшение ароматических аминокислот и метионина, при этом отмечается улучшение показателей печеночной энцефалопатии и электроэнцефалограммы. Из трех аминокислот препарата Гепавил, в соответствии с исследованиями *in vitro* на скелетных мышцах, показано, что лейцин, прежде всего, ответственен за индукцию синтеза белка. Стимулирующий эффект лейцина на синтез белка установлен через индукцию трансляции мРНК. При этом имеется множество дополнительных механизмов, включая фосфорилирование рибосомного белка, активацию киназы S6, фактора иницирования (eIF) 4E. Ключевым компонентом в этом процессе и сопутствующем ему фосфорилировании, у млекопитающих является сигнальный белок-переключатель, названный mTOR (mammalian target of rapamycin). Обнаружено, что именно аминокислоты с разветвленной боковой цепью, в отличие от других гидрофобных аминокислот, способны обеспечить потребность в поддержании структуры белка и способствуют уменьшению скорости деградации белков, сохраняя их нативную структуру. Более того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью уменьшают протеолиз белков и их эффект, по видимому, связан с инсулиноподобным действием на атрогин-1 (atrogin-1).

Фармакокинетика

Через 10 минут после однократного болюсного внутривенного введения меченого лейцина содержание в крови достоверно не отличается по сравнению с периодом до внутривенного введения. $T_{1/2}$ лейцина (у здоровых людей) составляет 5–15 мин. Около 50% лейцина накапливается в органах через 30 минут после внутривенного введения, преимущественно в скелетных мышцах и печени. Через 4 часа после внутривенного введения весь лейцин распределяется в органах, при этом 60% лейцина полностью метаболизируются, а продукты метаболизма определяются в выдыхаемом CO_2 . При внутривенном введении меченого валина и лейцина, их фармакокинетика не имеет отличий у практически здоровых лиц и пациентов с циррозом печени. Исследования с мечеными валином, лейцином и изолейцином у человека показали, что их значительная часть, около 70%, попадает, прежде всего, в скелетные мышцы, но при этом доля образовавшихся кето-производных невысока.

При внутривенной инфузии изолированных аминокислот, L-валина (600 ммол/мин), L-изолейцина (150 ммол/мин) L-лейцина (300 ммол/мин) и смеси этих аминокислот (270 ммол/мин), обнаружено следующее:

- изолированная инфузия валина и изолейцина сопровождается увеличением содержания этих аминокислот в плазме крови в 6–22 раза. При этом, только изолированная инфузия валина сопровождается уменьшением содержания в крови тирозина.
- внутривенная инфузия изолейцина сопровождается увеличением содержания изолейцина в крови в 6 раз и уменьшением содержания тирозина (на

35% от исходного уровня), фенилаланина (на 35%), метионина (на 50%), валина (на 40%) и изолейцина (на 55%).

– инфузия смеси валин, лейцин и изолейцин приводит к увеличению содержания этих аминокислот в крови, в сочетании со снижением содержания тирозина (на 50% от исходного уровня), фенилаланина (на 50%) и метионина (на 35%), пониженный уровень которых сохраняется на протяжении 2-х часов после окончания инфузии.

Аминокислоты с разветвленной боковой цепью участвуют в элиминации глутамина и аммиака из мозговой ткани, устраняя, таким образом, нейротоксический эффект, как самого глутамина, так и аммиака.

Оценка фармакокинетики аминокислот с разветвленной боковой цепью по степени окисления меченого фенилаланина показала, что наиболее оптимальным является совместное введение трех аминокислот валина, лейцина и изолейцина. При этом обнаружено, что высокие концентрации лейцина в крови сопровождаются уменьшением концентрации валина и изолейцина, в сочетании с активацией соответствующих дегидрогеназ. Эти данные доказывают необходимость совместного введения этих трех аминокислот с разветвленной боковой цепью в соответствующем соотношении, которое и имеется в препарате гепавил.

Расчет средней суточной дозы аминокислот с разветвленной боковой цепью по данным, опубликованным в 10 исследованиях с внутривенным введением аминокислот, показывает, что для достижения терапевтического действия используется следующая средняя суточная доза: 0,43 г на кг массы тела в сутки, с колебаниями, минимальная – 0,15 г, максимальная – 0,8 г на кг массы тела.

Биотрансформация

Первые этапы в катаболизме аминокислот с разветвленной боковой цепью являются общими для трех аминокислот, через соответствующие аминотрансферазы и дегидрогеназы, с образованием их кето-производных (BCKD). При этом идентифицированы как цитозольные, так и митохондриальные изоферменты аминотрансфераз. Их дальнейший метаболизм различается и характеризуется прежде всего разным уровнем образования конечных продуктов (глюкоза и/или кетонные тела). Катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью специфически регулируется аллостерическими и ковалентными механизмами. BCKD ингибируют фосфорилирование и активизируют дефосфорилирование, что лежит в основе их воздействия на мембранные структуры в клетках.

Сами BCKD имеют следующее распределение по степени метаболической активности: наибольшая их часть приходится на скелетные мышцы (60–70%) и жировую ткань (15–20%) и очень небольшая часть сосредоточена в печени (около 10%).

Распределение

При внутривенном введении смеси валина, лейцина и изолейцина эти аминокислоты, и прежде всего лейцин накапливаются преимущественно в скелетных мышцах и печени. Однако, через 4 часа после внутривенного введения 60% лейцина полностью метаболизируется и продукты метаболизма определяются в выдыхаемом CO_2 .

Выведение

При введении аминокислот с разветвленной боковой цепью абсолютная экскреция аминокислот меняется по направлению от больших величин к меньшим в ряду аминокислот следующим образом: глутамин, серин, глицин, треонин, гистидин, аланин, аргинин, тирозин, валин, метионин, изолейцин, фенилаланин, лейцин и лизин.

Показания к применению

Гепавил назначается как источник незаменимых для человека аминокислот с разветвленной боковой цепью, необходимых для синтеза биологически важных компонентов, дефицит которых отмечается при хронических диффузных заболеваниях печени, хронических заболеваниях почек, у лиц старческого возраста, при травмах, при синдроме мальнутриции.

Терапия и парентеральное питание (частичное или полное, в зависимости от введения дополнительных компонентов, таких как растворы углеводов и жировых эмульсий) при нарушении функции печени (печеночной недостаточности) в сочетании с мальнутрицией, с или без признаков порто-систой энцефалопатии.

Способ применения и режим дозирования

Внутривенно, медленно, скорость не должна превышать 400 мл за 3 часа, что соответствует примерно 2,2 мл в минуту. Дозу препарата устанавливают индивидуально с учетом состояния пациента и степени тяжести заболевания.

Взрослые

Колебания суточной дозировки активных компонентов препарата, аминокислот с разветвленной боковой цепью, составляют 0,15 до 0,25 г на кг массы тела в сутки. Средняя суточная доза – 0,2 г на кг массы тела в сутки. Дозировка, соответствующая 0,15–0,25 г на кг массы тела в сутки, для раствора препарата Гепавил составляет 6,2–10,4 мл раствора на кг массы тела в сутки. Максимальная доза составляет 14,5 мл на кг массы тела в сутки или 1015 мл препарата в сутки, при массе 70 кг. Для пациентов с индексом массы тела более 29,9 дозу необходимо рассчитать исходя из идеального веса.

У пациентов с установленной повышенной потребностью в аминокислотах с разветвленной боковой цепью можно использовать более высокие дозы препарата. Клинические исследования показали, что пациенты при состояниях с отрицательным азотистым балансом, переносят дозу разветвленных аминокислот до 0,7 г на кг массы тела в сутки. Однако, индивидуальная доза аминокислот с разветвленной цепью для конкретного пациента определяется врачом, на основании оценки его состояния, метаболического статуса и имеющейся необходимости компенсации дефицита аминокислот с разветвленной боковой цепью.

Продолжительность терапии Гепавилом устанавливается врачом, с учетом оценки индивидуальной эффективности и безопасности.



Побочное действие

При применении Гепавила, в соответствии с показаниями и рекомендациями по дозировке, побочные явления возникают редко.

Иногда отмечается тошнота, рвота, приливы жара и потливость при введении препарата со скоростью, превышающей максимально рекомендуемую – 3,5 мл в минуту. При внутривенном введении может отмечаться повышение значений печеночных ферментов, при таких состояниях необходимо их контролировать. Возможны реакции повышенной чувствительности к активным компонентам препарата. Как и при внутривенном введении всех инфузионных растворов, могут отмечаться: усиление диуреза, тромбофлебит, если используются длительные периоды введения через периферические вены. Возможно развитие флебита, особенно при многократной венопункции одной и той же вены.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- врожденные нарушение метаболизма аминокислот, такие как синдром «моча в виде кленового сиропа», аминоацидурия и др.;
- невосстановимые повреждения почек с уреимией: нефритический синдром любой этиологии (в т.ч. быстро прогрессирующий, хронический), тубулоинтерстициальный нефрит любой этиологии (в т.ч. острый и хронический), наследственная нефропатия, обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия, тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения почек (в т.ч. вызванные лекарственными средствами и тяжелыми металлами), почечная недостаточность (в т.ч. острая, хроническая и врожденная), сморщенная почка, маленькая почка, ишемия и инфаркт почки, киста почки, гемолитико-уремический синдром, экстра-ренальная уремия;
- сахарный диабет;
- состояния с гипергидратацией, гипонатриемией, гипокалиемией;
- острый или подострый фульминантный гепатит;
- хроническая сердечная недостаточность в состоянии декомпенсации;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Передозировка

Внутривенное введение аминокислот может сопровождаться повышенным выделением с мочой меди и цинка, что необходимо учитывать при назначении микроэлементов, в частности, при длительном внутривенном питании. Специфических отрицательных реакций передозировки не описано.

Особенности применения

Введение больших объемов (1,0 л и более в сутки) и при длительном введении (более 10 дней ежедневного использования) Гепавила необходимо контро-

лизовать содержание в крови глюкозы, электролитов, альбумина, общего белка, КЩР, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, креатинина, мочевины.

Применение при беременности и лактации

Для раствора Гепавил исследования репродуктивной функции у животных или клинические исследования во время беременности не проводились. Однако, были опубликованы отчеты об успешном и надежном применении растворов разветвленных аминокислот (активных компонентов препарата) во время беременности у женщин. Нет опубликованных данных, которые бы указывали на неблагоприятное действие разветвленных незаменимых аминокислот на внутриутробное развитие плода и состояние беременной. Гепавил может использоваться при беременности в исключительных случаях, когда имеются четкие клинические показания, например, цирроз печени с синдромом мальнутриции у беременной. Нет опубликованных данных указывающих на поступление разветвленных незаменимых аминокислот в молоко, при кормлении грудью.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность Гепавила для детей не установлена. Имеющиеся данные по активным компонентам препарата позволяют с осторожностью использовать препарат у детей в возрасте младше 12 лет.

Применение у лиц пожилого и старческого возраста

Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста.

Применение у пациентов с нарушенной функцией печени

Имеющиеся данные об особенностях действия активных компонентов препарата позволяют использовать препарат у пациентов с нарушенной функцией печени.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

С осторожностью используется у пациентов с почечной недостаточностью. Имеются опубликованные данные, указывающие на возможность использования активных компонентов препарата (разветвленные аминокислоты) у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Активные компоненты препарата не оказывают влияния на способность вождения автомобиля и управления потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При рекомендуемой дозировке аминокислоты в инфузионном растворе Гепавил не взаимодействуют между собой, а также не имеется данных о взаимодействии с другими лекарственными средствами.

Меры предосторожности

Введение больших объемов инфузионных растворов, более 1,0 л в сутки, сопровождается электролитными расстройствами и расстройствами кислотно-щелочного баланса, для компенсации которых необходимо дополнительное



введение электролитов. Дополнительное введение аминокислот должно проводиться при должном для пациента обеспечении суточного калоража, в противном случае эффективность аминокислот снижается.

Внутривенная инфузия растворов через периферическую вену требует соблюдения асептики, надлежащего положения иглы в вене. Участок венепункции должен быть внимательно осмотрен на отсутствие кожных повреждений и инфекции и обработан перед венепункцией. Возможно развитие флебита, поэтому необходима ежедневная оценка состояния вены, через которую вводится раствор.

При наличии признаков флебита недопустимо введение раствора в пораженную вену.

Не известна совместимость раствора препарата Гепавил с другими инфузионными растворами, поэтому следует избегать его смешивания с другими инфузионными растворами и не следует вводить раствор Гепавил в случае образования мутности, изменения его цвета или при наличии осадка.

Упаковка

По 200 мл в бутылках в упаковке № 1 или № 40 или по 400 мл в бутылках в упаковке № 1 или № 24.

Ж. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Тетрациклин,

таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг

Международное непатентованное название

Тетрациклин.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Тетрациклин.

Состав

Каждая таблетка содержит активное вещество: тетрациклин – 100 мг.

Код АТХ: J01AA07.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Бактериостатический антибиотик из группы тетрациклинов. Нарушает образование комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к подавлению синтеза белка. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т.ч. *Staphylococcus aureus*, включая продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, большинства энтеробактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, включая *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia pestis*, *Bartonella bacilliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio fetus*, *Rickettsia spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.* (в комбинации со стрептомицином); при противопоказаниях к назначению пенициллинов – *Clostridium spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces spp.*; активен также в отношении возбудителей венерической и паховой лимфогранулемы, *Treponema spp.* К тетрациклину устойчивы микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.* и грибов, вирусы, бета-гемолитические стрептококки группы А (включая 44% штаммов *Streptococcus pyogenes* и 74% штаммов *Streptococcus faecalis*).

Фармакокинетика

Абсорбция – 75–77%, при приеме пищи снижается, связь с белками плазмы – 55–65%. ТС_{max} при пероральном приеме – 2–3 ч (для достижения терапевтиче-



ской концентрации может потребоваться 2–3 дня). В течение последующих 8 ч концентрация постепенно снижается. Стах – 1,5–3,5 мг/л (для достижения лечебного эффекта достаточно концентрации 1 мг/л). В организме распределяется неравномерно: Стах определяется в печени, почках, легких и в органах с хорошо развитой РЭС – селезенке, лимфатических узлах. Концентрация в желчи в 5–10 раз выше, чем в сыворотке крови. В тканях щитовидной и предстательной железы концентрация тетрациклина соответствует обнаруживаемой в плазме; в плевральной, асцитической жидкости, слюне, молоке кормящих женщин – 60–100% концентрации в плазме. В больших количествах накапливается в костной ткани, тканях опухолей, в дентине и эмали молочных зубов. Плохо проникает через ГЭБ. При интактных мозговых оболочках в СМЖ не определяется или обнаруживается в незначительном количестве (5–10% от концентрации в плазме). У больных с заболеваниями ЦНС, особенно при воспалительных процессах в оболочках мозга, концентрация в СМЖ составляет 8–36% концентрации в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Объем распределения – 1,3–1,6 л/кг. Незначительно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – 6–11 ч, при анурии – 57–108 ч. В моче обнаруживается в высокой концентрации через 2 ч после введения и сохраняется в течение 6–12 ч; за первые 12 ч почками выводится до 10–20% дозы. В меньших количествах (5–10% общей дозы) выводится с желчью в кишечник, где происходит частичное обратное всасывание, что способствует длительной циркуляции активного вещества в организме (кишечно-печеночная циркуляция). Выведение через кишечник – 20–50%. При гемодиализе удаляется медленно.

Показания к применению

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными возбудителями: пневмония и инфекции дыхательных путей, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, бронхит, эмпиема плевры, инфекции дыхательных путей, вызванные *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella spp.*, ангина, бактериальные инфекции мочеполовых органов, инфекции кожи и мягких тканей, гингивит, угревая сыпь, актиномикоз, кишечный амебиаз, сибирская язва, коклюш, скарлатина, бруцеллез (в сочетании со стрептомицином и рифампицином), бартонеллез, шанкроид, холера, хламидиоз, неосложненная гонорея, паховая гранулема, венерическая лимфогранулема, листериоз, чума, пситтакоз, везикулезный риккетсиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф, возвратный тиф, сифилис, трахома, туляремия, фрамбезия, простатит, остеомиелит, бактериальный эндокардит, эндемический эрадикация *H. pylori*.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, запивая большим количеством жидкости, *взрослым* – по 250–500 мг 4 раза в сутки или по 500–1000 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза – 4000 мг.

Курс лечения составляет в среднем 5–7 дней. После исчезновения симптомов болезни препарат продолжают принимать в течение 1–3 дней.

Детям старше 8 лет – по 6,25–12,5 мг/кг каждые 6 ч или по 12,5–25 мг/кг каждые 12 ч. Следует избегать применения у детей с нарушенными функциями почек, при необходимости назначения им тетрациклина его доза должна быть снижена.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, рвота, диарея, тошнота, глоссит, эзофагит, гастрит, изъязвление желудка и 12-перстной кишки, гипертрофия сосочков языка, дисфагия, гепатотоксическое действие, повышение активности «печеночных» трансаминаз, панкреатит, кишечный дисбактериоз.

Со стороны нервной системы: повышение внутричерепного давления, головокружение или неустойчивость.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны мочевыделительной системы: азотемия, гиперкреатининемия.

Аллергические и иммунопатологические реакции: макулопапулезная сыпь, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактикоидные реакции, лекарственная СКВ, фотосенсибилизация.

Прочие: суперинфекция, кандидоз, гиповитаминоз В, гипербилирубинемия, изменение цвета зубной эмали у детей.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 8 лет), лейкопения.

С осторожностью. Почечная недостаточность, грибковые заболевания.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов, гепатотоксичность, сопровождающаяся жировой дистрофией печени, панкреатит.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия (специфического андотота нет), поддержание жизненно важных функций.

Особенности применения

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции. При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек, печени, органов кроветворения. Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес. Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с Ca^{2+} в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали. Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы В и К, пивные дрожжи.

Меры предосторожности

Концентрация тетрациклина в плазме не должна превышать 15 мкг/мл, в противном случае отмечаются серьезные побочные реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В связи с подавлением кишечной микрофлоры снижает протромбиновый индекс (требует снижения дозы непрямых антикоагулянтов). Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины). Снижает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и увеличивает риск развития кровотечения «прорыва»; ретинол – риск развития повышения внутричерепного давления. Абсорбцию снижают антациды, содержащие Al^{3+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} , препараты Fe и колестирамин. Химотрипсин повышает концентрацию и продолжительность циркуляции. Не следует назначать одновременно с тетрациклинами потенциально гепатотоксичные препараты (эритромицин, хлорамфеникол, сульфонамиды). Увеличивает нефротоксичность метоксифлурана.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Одну, две контурные упаковки в пачку.

Левомецетин,

капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Хлорамфеникол.
Chloramphenicol.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Амфениколы.

Состав

Каждая капсула содержит *активное вещество*: хлорамфеникол (левомецетин) – 250,0 мг.

Код АТХ: J01BA01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот т-РНК на рибосомы. Эффективен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклинам, сульфаниламидам. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойных, кишечных инфекций, менингококковой инфекции: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.* (в т.ч. *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*), *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ряда штаммов *Proteus spp.*, *Burkholderia pseudomallei*; *Rickettsia spp.*; *Treponema spp.*, *Leptospira spp.*, *Chlamydia spp.* (в т.ч. *Chlamydia trachomatis*), *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia canis*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Не действует на кислотоустойчивые бактерии (в т.ч. *Mycobacterium tuberculosis*), анаэробы, устойчивые к метициллину штаммы стафилококков, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, индолположительные штаммы *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, простейшие и грибы. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Относится к антибиотикам резерва и применяется при неэффективности других антибиотиков.

Фармакокинетика

Абсорбция – 90% (быстрая и почти полная). Биодоступность – 75–90% после приема внутрь. Связь с белками плазмы – 50–60%. Максимальная концентрация в крови после перорального приема достигается через 2–3 ч. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 4–5 ч после приема. Период полувыведения – 1,5–4 ч.

Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, проходит через гематоэнцефалический барьер, хорошо проникает в спинномозговую жидкость (до 50% от содержания в крови). Проходит через плацентарный барьер, концентрации в сыворотке крови плода могут составлять 30–80% от таковой в крови матери. Проникает в грудное молоко. Основное количество (90%) метаболизируется в печени. В кишечнике под влиянием кишечных бактерий гидролизуется с образованием неактивных метаболитов. Выводится в течение 24 ч почками – 90% (путем клубочковой фильтрации – 5–10% в неизменном виде, путем канальцевой секреции в виде неактивных метаболитов – 80%), через кишечник – 1–3%.

Показания к применению

В соответствии с предупреждениями, вынесенными в рамке, Левомецетин может быть использован только для серьезных инфекций, для которых потенциально менее опасные лекарственные средства неэффективны или противопоказаны. Тем не менее, препарат может быть выбран для начала антибактериальной терапии на основании клинической картины, когда соблюдены следующие условия: должны быть выполнены тесты чувствительности *in vitro* одновременно с менее потенциально опасными лекарственными средствами, так как лечение Левомецетином должно быть прекращено как можно скорее. Решение о продолжении использования Левомецетина, а не другого антибиотика, когда оба предложенных были исследованы *in vitro* и оба эффективны против конкретных патогенов, должно основываться на степени тяжести инфекции, чувствительности возбудителя к различным антимикробным препаратам, эффективности различных препаратов в отношении инфекции и, когда учтены важные дополнительные понятия, содержащиеся в рамке предупреждения.

Показания:

- брюшной тиф (*Salmonella typhi*);
- паратиф А и В;
- сепсис, вызванный сальмонеллами;
- менингит, вызванный сальмонеллами;
- менингит, вызванный гемофильной палочкой (особенно при резистентности к ампициллину);
- гнойный бактериальный менингит;
- риккетсиозы.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 минут до еды (при развитии тошноты и рвоты – через 1 ч после еды).

Разовая доза для взрослых – 250–500 мг, суточная – 2000 мг. При тяжелых формах инфекций (в т.ч. при брюшном тифе, перитоните) в условиях стационара возможно повышение дозы до 3000–4000 мг/сутки под строгим врачебным контролем и наблюдением за состоянием крови и функции почек. Суточную дозу делят на 3–4 приема.

Разовая доза для детей определяется в зависимости от возраста: *6–8 лет* – по 150–200 мг; *детям старше 8 лет* – по 200–300 мг. Лекарственное средство принимают 3–4 раза в сутки. Превышение указанных доз недопустимо.

Средняя продолжительность лечения – 7–10 дней. При хорошей переносимости лекарственного средства курс лечения по показаниям (тяжелые формы заболевания, инфекции с рецидивирующим течением) может быть продолжен до 2 недель. Повторные курсы лечения не рекомендуются.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, раздражение слизистой оболочки полости рта и зева, дисбактериоз (подавление нормальной микрофлоры).

Со стороны органов кроветворения: ретикулоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения; редко – апластическая анемия, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы: психомоторные расстройства, депрессия, спутанность сознания, периферический неврит, неврит зрительного нерва, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение остроты зрения и слуха, головная боль.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

Прочие: вторичная грибковая инфекция, коллапс (у детей до 1 года), «Серый синдром»; токсические реакции, в том числе летальные случаи описаны у новорожденных; признаки и симптомы, связанные с этими реакциями были названы «серым синдромом». Были описаны случаи серого синдрома у новорожденных, рожденных матерью, получавшей левомицетин в течение беременности. Были описаны случаи до 3-х месяцев жизни. Ниже приводится краткое изложение клинических и лабораторных исследований, которые были сделаны у этих больных:

1. В большинстве случаев терапия с левомицетином была инициирована в течение первых 48 часов жизни.
2. Симптомы появились после от 3-х до 4-х дней непрерывного лечения высокими дозами левомицетина.
3. Симптомы появились в следующем порядке:
 - вздутие живота с или без рвоты;
 - прогрессирующий бледный цианоз;
 - вазомоторный коллапс, часто сопровождающийся нерегулярным дыханием;
 - смерть в течение нескольких часов после появления этих симптомов.
4. Прогрессирование симптомов от начала до *exitus* ассоциировано с приемом высоких доз.
5. Предварительные исследования сыворотки крови показали необычайно высокие концентрации Левомицетина (более 90 мкг/мл при повторных дозах).
6. Прекращение терапии на ранних этапах – часто обратный процесс симптоматики до полного выздоровления.

Противопоказания

Гиперчувствительность к Левомецетину, заболевания органов кровотока, острая интермиттирующая порфирия, выраженные нарушения функции почек и печени, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, беременность, период лактации (обязателен отказ от грудного вскармливания), дети до 6 лет.

С осторожностью. Заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к аллергическим реакциям, нарушения функции печени (требуется снижение доз лекарственного средства); у пациентов ранее получавших лечение цитостатическими лекарственными средствами или лучевую терапию. Применение препарата в неонатальной практике возможно только при крайне тяжелых инфекциях, не поддающихся терапии другими антибактериальными лекарственными средствами, и только с согласия родителей, при этом он должен рассматриваться только как антибиотик резерва при резистентных формах.

Передозировка

Симптомы: при однократном приеме в токсических дозах – рвота, серо-голубой цвет кожи, гипотермия, прогрессирующий цианоз, диспноэ, сердечно-сосудистая недостаточность, депрессия кровотока (при концентрации хлорамфеникола в крови более чем 25 мкг/мл). Наиболее тяжелые последствия отравления хлорамфениколом могут быть у детей раннего возраста.

При длительном (превышающим рекомендуемые сроки) приеме в высоких дозах – кровотечение (вследствие депрессии кровотока либо нарушения синтеза витамина К микрофлорой кишечника).

Лечение: отмена лекарственного средства, симптоматическая терапия. Антитокс не известен.

Особенности применения

В период лечения Левомецетином недопустим прием алкоголя: при одновременном приеме алкоголя возможно развитие дисульфирамовой реакции (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, судороги).

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано. Беременность категория С по классификации FDA – исследования репродуктивной функции животных не проводились с левомецетином. Нет адекватных и хорошо контролируемых исследований, чтобы определить безопасность этого лекарственного средства во время беременности. Не известно может ли хлорамфеникол причинить вред плоду при введении беременным женщинам. Перорально Левомецетин, как было показано, проникает через плацентарный барьер. Из-за потенциального токсического воздействия на плод (см. «Побочное действие» – «Серый синдром»), препарат следует назначать беременным женщинам, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. Левомецетин выделяется в человеческом молоке после перорального приема лекарственного средства. Из-за возмож-

ности серьезных побочных реакций у грудных детей, должно быть принято решение, следует ли прекратить прием лекарственного средства или прекратить кормление ребенка, с учетом важности лекарственного средства для матери (см. «Побочное действие» – «Серый синдром»).

Меры предосторожности

Не рекомендуется применение лекарственного средства в период активной иммунизации.

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови.

Clostridium difficile ассоциированная диарея (CDAD), как сообщается, возникает при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе Левомецетина и может варьироваться по тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными агентами изменяет нормальную флору толстой кишки, приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile производит токсины A и B, которые способствуют развитию диареи. Гипертоксинпродуцирующие штаммы *C. difficile* являются причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть рефрактерными к антибактериальной терапии, и может потребоваться колэктомия. CDAD должна быть рассмотрена у всех пациентов с диареей, следующей после применения антибиотиков. Необходимо тщательный анамнез, так как диарея, как сообщается, может происходить в течение 2 месяцев после введения антибактериальных лекарственных средств.

Если CDAD является подозреваемым или подтвержденным, продолжение использования антибиотиков не направленных против *C. difficile* возможно должно быть прекращено. Соответствующие жидкости и электролиты, белковые добавки, лечение антибиотиками против *C. difficile*, хирургическая оценка должны быть применены по клиническим показаниям.

Следует избегать повторных курсов лечения левомецетином, если это вообще возможно. Лечение не должно продолжаться, дольше, чем требуется для получения лечения практически без риска или рецидива заболевания.

Чрезмерно высокий уровень в крови может возникнуть в результате приема рекомендуемой дозы для пациентов с нарушениями функции печени или почек. Дозировка должна быть соответствующим образом скорректирована, а еще лучше, концентрация в крови должна быть определена через соответствующие промежутки времени.

Использование этого антибиотика, как и других антибиотиков, может привести к чрезмерному росту нечувствительных организмов, включая грибы. Если инфекции, вызванные нечувствительными организмами, появляются во время терапии, должны быть приняты соответствующие меры.

Лабораторные тесты

Периодическими исследованиями крови каждые два дня должно сопровождаться лечение левомецетином. Лекарственное средство следует прекратить при появлении ретикулоцитопении, лейкопении, тромбоцитопении, анемии

или любого другого изменения крови, связанного с его приемом. Тем не менее, следует отметить, что такие исследования не исключают возможного последующего появления необратимого угнетения костного мозга.

Гериатрическое применение

В клинических исследованиях левомицетина не участвовало достаточное количество лиц в возрасте 65 лет и старше с целью определения разной реакции с молодыми испытуемыми. Есть сообщения клинического опыта, которые не выявили различия в ответах между пожилыми и молодыми пациентами. В общем, выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, как правило, начиная с нижней границы диапазона дозирования, отражая большую частоту сниженной печеночной, почечной или сердечной функции, а также сопутствующих заболеваний или приема других лекарств. Это лекарственное средство, как известно, существенно экскретируется через почки, и риск развития токсических реакций на это лекарственное средство может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. Так как у пациентов пожилого возраста, более вероятно, снижение функции почек, следует проявлять осторожность в выборе дозы, и может быть полезно контролировать функцию почек.

Применение в педиатрии

Меры предосторожности должны быть использованы при терапии недоношенных и доношенных новорожденных и младенцев, чтобы избежать токсичного «серого синдрома». Из-за незрелых обменных процессов у новорожденных и младенцев, могут возникнуть чрезмерные концентрации в крови в результате приема рекомендованной дозы. Дозировка должна быть соответствующим образом скорректирована или, предпочтительно, должны быть определены концентрации в крови через соответствующие промежутки времени (см. «Побочное действие» – «Серый синдром»).

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Левомицетин несовместим с лекарственными средствами, угнетающими костномозговое кроветворение (цитостатики, сульфаниламиды, производные пиразолона), так как взаимно усиливается угнетающее действие на костный мозг. Необходимо избегать одновременного применения лекарственного средства с барбитуратами, дифенином.

Фенобарбитал ускоряет биотрансформацию, уменьшает продолжительность действия левомицетина. При одновременном назначении с фенитоином возрастает и становится потенциально токсичной концентрация левомицетина в сыворотке крови. Левомицетин способствует ослаблению метаболизма фено-

барбитала и фенитоина, замедлению выведения и повышению их концентрации в плазме крови. Лекарственное средство угнетает метаболизм производных оксикумарина, усиливая их действие. При одновременном применении левомицетина с пероральными гипогликемическими лекарственными средствами отмечается усиление гипогликемического эффекта. Олеандомицин, нистатин, леворин повышают антибактериальную активность левомицетина, соли бензилпенициллина снижают ее. При одновременном применении с клиндамицином и линкомицином возможно взаимное ослабление действия. Токсичность левомицетина повышается при одновременном назначении с циметидином (гематотоксичность), циклосерином (нейротоксичность), ристомицином (гематотоксичность).

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке.

По одной или две контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона коробочного.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок помещают в коробку из картона.



Левомецетин,

таблетки 500 мг

Международное непатентованное название

Хлорамфеникол.
Chloramphenicol.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Антибиотик группы амфениколов.

Состав

Каждая таблетка содержит действующее вещество: хлорамфеникол (левомицетин) – 500 мг.

Код АТХ: J01BA01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот т-РНК на рибосомы. Эффективен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклинам, сульфаниламидам. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойных, кишечных инфекций, менингококковой инфекции: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei*, *Salmonella* spp. (в т.ч. *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*), *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ряда штаммов *Proteus* spp., *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., *Leptospira* spp., *Chlamydia* spp. (в т.ч. *Chlamydia trachomatis*), *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia canis*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Не действует на кислотоустойчивые бактерии (в т.ч. *Mycobacterium tuberculosis*), анаэробы, устойчивые к метициллину штаммы стафилококков, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, индолположительные штаммы *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* spp., простейшие и грибы. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Относится к антибиотикам резерва и применяется при неэффективности других антибиотиков.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 часа, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 4–5 ч, биодоступность – 75–90%. Наибольшие его концентрации создаются в печени и почках. В желчи обнаруживается до 30% от

введенной дозы. Стах в СМЖ определяется через 4–5 ч после однократного введения внутрь и может достигать при отсутствии воспаления мозговых оболочек 21–50% от Стах в плазме и 45–89% – при наличии воспаления мозговых оболочек. Проходит через плацентарный барьер, концентрации в сыворотке крови плода могут составлять 30–80% от таковой в крови матери. Проникает в грудное молоко. Основное количество (90%) метаболизируется в печени. В кишечнике под влиянием кишечных бактерий гидролизуется с образованием неактивных метаболитов. Выводится в течение 24 ч почками – 90% (путем клубочковой фильтрации – 5–10% в неизменном виде, путем канальцевой секреции в виде неактивных метаболитов – 80%), через кишечник – 1–3%. $T_{1/2}$ у взрослых – 1,5–3,5 ч, при нарушении функции почек – 3–11 ч. $T_{1/2}$ у детей от 1 мес до 16 лет – 3–6,5 ч, у новорожденных от 1 до 2 дней – 24 ч и более (особенно варьирует у детей с малой массой тела при рождении), 10–16 дней – 10 ч. Слабо выводится в ходе гемодиализа.

Показания к применению

Левомецетин должен применяться в исключительных случаях при тяжелой инфекции, вызванной чувствительными к хлорамфениколу микроорганизмами, если более безопасные антибиотики неэффективны или противопоказаны.

- брюшной тиф (*Salmonella typhi*);
- паратиф А и В;
- сепсис, вызванный сальмонеллами;
- менингит, вызванный сальмонеллами;
- менингит, вызванный гемофильной палочкой;
- гнойный бактериальный менингит;
- риккетсиозы.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 минут до еды. Для взрослых разовая доза 250–500 мг, суточная – 2000 мг. В особо тяжелых случаях (брюшной тиф и др.) можно назначать лекарственное средство в дозе 4000 мг в сутки (под строгим наблюдением врача и контролем за состоянием крови и функций почек).

Суточную дозу разделяют на 3–4 приема.

Для детей до 3 лет разовая доза составляет 10–15 мг/кг, от 3 до 8 лет – 150–200 мг, старше 8 лет – 200–300 мг, принимают 3–4 раза в сутки.

Лечение не должно превышать 2 недели.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, рвота (вероятность развития снижается при приеме через 1 ч после еды), диарея, раздражение слизистой оболочки полости рта и зева, дисбактериоз (подавление нормальной микрофлоры).

Со стороны органов кроветворения: ретикулоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения; редко – апластическая анемия, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы: психомоторные расстройства, депрессия, спутанность сознания, периферический неврит, неврит зрительного нерва, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение остроты зрения и слуха, головная боль.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

Прочие: вторичная грибковая инфекция, коллапс (у детей до 1 года), при лечении пациентов с брюшным тифом возможно появление реакции Яриша-Херксгеймера, обусловленной выделением эндотоксина пароксизмальная ночная гемоглинурия, «Серый синдром» новорожденных: рвота, вздутие живота, дыхательные расстройства, цианоз. В дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз. Причиной развития «серого синдрома» является накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард. Летальность достигает 40%.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному и вспомогательным компонентам лекарственного средства, угнетение костномозгового кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, печеночная и/или почечная недостаточность, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, токсические реакции на лекарственное средство в анамнезе, лечение простудных заболеваний, гриппа, инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, профилактика бактериальных инфекций, дети до 6 лет, беременность, период лактации.

Передозировка

Токсическими считаются уровни левомецетина выше 25 мкг/мл.

Симптомы: токсичность проявляется серьезными гемопозитическими эффектами, такими как апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения; увеличение уровня сывороточного железа; тошнота, рвота, диарея, развитие «серого синдрома» (кардиоваскулярный синдром) у недоношенных и новорожденных при лечении высокими дозами (причиной развития являются накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард) – голубовато-серый цвет кожи, пониженная температура тела, неритмичное дыхание, отсутствие реакций, сердечно – сосудистая недостаточность. Наиболее тяжелые последствия отравления хлорамфениколом могут быть у детей раннего возраста. При длительном (превышающим рекомендуемые сроки) приеме в высоких дозах – кровотечение (вследствие депрессии кроветворения либо нарушения синтеза витамина К микрофлорой кишечника).

Лечение: в случае серьезной передозировки препарата рекомендуется использование активированного угля, гемоперфузии. При массивной передозировке – обсудить вопрос о заменном переливании крови.

Особенности применения

В период лечения левомицетином недопустим прием алкоголя: при одновременном приеме алкоголя возможно развитие дисульфирамовой реакции (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, судороги).

Тяжелые осложнения со стороны кроветворной системы связаны с применением больших доз препарата (более 4000 мг/сут) длительное время.

Применение во время беременности и в период лактации. Адекватные, хорошо контролируемые исследования по применению лекарственного средства во время беременности не проводились. Левомицетин проникает через плацентарный барьер, но не известно оказывает ли он токсическое воздействие на плод. Применение препарата возможно во время беременности только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лекарственное средство выделяется с грудным молоком матери. Из-за возможности развития тяжелых побочных реакций у ребенка, во время лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекратить. Возможно развитие «серого синдрома»: токсические реакции, в том числе летальные случаи описаны у новорожденных; признаки и симптомы, связанные с этими реакциями были названы «серым синдромом». Были описаны случаи «серого синдрома» у новорожденных, рожденных матерью, получавшей левомицетин в течение беременности. Были описаны случаи до 3-х месяцев жизни. В большинстве случаев терапия левомицетином была инициирована в течение первых 48 часов жизни. Симптомы появились от 3-х до 4-х дней после непрерывного лечения высокими дозами препарата. Симптомы появились в следующем порядке:

- вздутие живота с или без рвоты;
 - прогрессирующий бледный цианоз;
 - вазомоторный коллапс, часто сопровождающийся нерегулярным дыханием;
 - смерть в течение нескольких часов после появления этих симптомов.
- Прогрессирование симптомов ассоциировано с приемом высоких доз. Предварительные исследования сыворотки крови показали необычайно высокие концентрации левомицетина (более 90 мкг/мл при повторных дозах). Меры помощи: обменное переливание крови или гемосорбция. Прекращение терапии на ранних этапах приводило часто к обратной симптоматике до полного выздоровления.

Меры предосторожности

Не рекомендуется применение лекарственного средства в период активной иммунизации. *Clostridium difficile* ассоциированная диарея (CDAD), как сообщается, возникает при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе Левомицетина и может варьировать по тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными средствами изме-



няет нормальную микрофлору толстой кишки, приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Гипертоксинпродуцирующие штаммы *C. difficile* являются причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть рефрактерными к антибактериальной терапии, и может потребоваться колэктомия. CDAD должна быть заподозрена у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков. Необходим тщательный анамнез, так как диарея может возникать в течение 2 месяцев после применения антибактериальных лекарственных средств.

Если CDAD является подозреваемой или подтвержденной, продолжение применения антибиотиков, не направленных против *C. difficile*, должно быть прекращено. Необходимо применять соответствующие жидкости и электролиты, белковые добавки, антибиотики против *C. difficile*, должна быть проведена хирургическая оценка. Следует избегать повторных курсов лечения левомицетином. Лечение не должно проводиться более чем это действительно необходимо.

Чрезмерно высокий уровень препарата в крови может наблюдаться у пациентов с нарушениями функции печени или почек. Для таких пациентов необходимо проводить корректировку дозы, и концентрация препарата в крови должна определяться через соответствующие промежутки времени.

Использование Левомицетина, как и других антибиотиков, может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, включая грибки. Если инфекции, вызванные нечувствительными микроорганизмами, появляются во время терапии препаратом, необходимо применять соответствующие меры.

Применение Левомицетина может вызвать тяжелые нарушения со стороны крови (апластическая анемия, гипоплазия костного мозга, тромбоцитопения, гранулоцитопения). Выделяют два типа депрессии костного мозга, связанные с использованием Левомицетина. Обычно наблюдается легкая депрессия костного мозга, дозозависимая и обратимая, которую можно выявить по ранним изменениям в анализах крови. Очень редко встречается внезапное фатальное поражение костного мозга – гипоплазия – без предшествующих симптомов. Базовые исследования крови должны проводиться примерно каждые два дня во время терапии препаратом. Прием препарата следует прекратить при появлении ретикулоцитопении, лейкопении, тромбоцитопении, анемии или любых других лабораторных изменений крови. Тем не менее, следует отметить, что такие исследования не исключают возможного последующего появления необратимых угнетений костного мозга. Параллельное применение вместе с левомицетином других лекарственных средств, угнетающих функцию красного костного мозга, противопоказано. При использовании лекарственного средства у больных сахарным диабетом в тестах на наличие глюкозы в моче возможны ложноположительные результаты.

Стоматология. Применение препарата приводит к увеличению частоты микробных инфекций полости рта, замедлению процессов заживления и кро-

воточивости десен, что может быть проявлением миелотоксичности. Стоматологические вмешательства следует, по возможности, завершить до начала терапии.

Предшествующее лечение цитостатиками или лучевая терапия. Возможно накопление хлорамфеникола и токсические реакции в виде угнетения костного мозга, нарушения функции печени.

Гериатрическое применение. В клинических исследованиях Левомецетина не участвовало достаточное количество лиц в возрасте 65 лет и старше. Есть клинические исследования, показывающие отсутствие различий в терапевтическом ответе на лечение препаратом между пожилыми и молодыми пациентами. Однако, выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, как правило, начиная с нижней границы диапазона дозирования. Лекарственное средство существенно экскретируется через почки и риск развития токсических реакций может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. Так как у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек, следует проявлять осторожность в выборе дозы и необходимо контролировать функцию почек.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Подавляет ферментную систему цитохрома P450, поэтому при одновременном применении с фенобарбиталом, фенитоином, непрямыми антикоагулянтами отмечается ослабление метаболизма этих лекарственных средств, замедление выведения и повышение их концентрации в плазме. При одновременном применении с фенобарбиталом возможно снижение концентрации левомецетина (необходимо контролировать концентрацию левомецетина в крови). Снижает антибактериальный эффект пенициллинов и цефалоспоринов. При одновременном применении с эритромицином, клиндамицином, линкомицином отмечается взаимное ослабление действия за счет того, что хлорамфеникол может вытеснять эти лекарственные средства из связанного состояния или препятствовать их связыванию с субъединицей 50S бактериальных рибосом. При применении с рифампицином возможно снижение концентрации левомецетина. Одновременное назначение с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, цитостатики), влияющими на обмен веществ в печени, с лучевой терапией увеличивает риск развития побочного действия. При назначении с пероральными гипогликемическими лекарственными средствами отмечается усиление их действия (за счет подавления метаболизма в печени и повышения их концентрации в плазме). Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности лекарственного средства. При применении одно-

временно с противоанемическими препаратами возможна задержка реакции на препараты железа, витамин В₁₂, фолиевую кислоту. Следует избегать одновременного приема данных препаратов.

Упаковка

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

Одна, две или три контурные ячейковые упаковки в пачке из картона коробочного.

Амоксициллин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Амоксициллин.
Amoxicillin.

Фармакотерапевтическая группа

Пенициллины широкого спектра действия.

Состав

Одна капсула содержит *активное вещество*: амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата) – 250 мг.

Код АТХ: J01CA04

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Полусинтетический пенициллин, обладает бактерицидным действием, имеет широкий спектр действия. Ингибирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана в период деления и роста, вызывает лизис бактерий.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, некоторых грамотрицательных палочек. Действует на *Staphylococcus spp.*, кроме штаммов, продуцирующих пенициллиназу, *Streptococcus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, некоторые штаммы *Salmonella*, *Shigella Klebsiella* и *Haemophilus influenzae*. В комбинации с метронидазолом проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori*. Разрушается β-лактамазами, поэтому микроорганизмы-продуценты β-лактамаз резистентны к действию амоксициллина.

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывается быстро и почти полностью (93%). Стабилен в кислой среде, прием пищи не влияет на абсорбцию. Максимальная концентрация в плазме крови (3,5–5 мкг/мл) создается через 1–2 часа после приема внутрь 0,25 г амоксициллина. Проникает в большинство тканей и органов. Накапливается в терапевтических концентрациях в перитонеальной жидкости, моче, содержимом кожных волдырей, плевральном выпоте, легких (но не в гнойном бронхиальном секрете), слизистой оболочке кишечника, женских половых органах, жидкости среднего уха, желчном пузыре и желчи (при нормальной функции печени), тканях плода. Легко проходит гистогематические барьеры (за исключением неизмененного гематоэнцефалического барьера). При воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 20% от уровня в плазме. Период полувыведения соответствует 1-1,5 часам, при наруше-

нии функции почек период полувыведения удлиняется до 4–12,6 часов. Частично метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками в неизменном виде (50–70%) и с желчью (10–20%). В небольшом количестве выделяется с грудным молоком.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами, в том числе бронхит, пневмония, ангина, острый средний отит, фарингит, синусит, уретрит, цистит, пиелонефрит, эндометрит, неосложненная гонорея, инфекции кожи и мягких тканей, желудочно-кишечного тракта (перитонит, энтерит, холецистит, холангит), лептоспироз, листериоз, боррелиоз, менингит, профилактика бактериемии, бактериального эндокардита, связанных с хирургическими манипуляциями (в частности стоматологическими), у пациентов с риском развития бактериального эндокардита; комбинированная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (в сочетании с метронидазолом или кларитромицином и антисекреторными препаратами), сепсиса (совместно с аминогликозидами); лечение и профилактика сибирской язвы.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь. *Взрослым и детям старше 10 лет* (с массой тела более 40 кг) назначают по 0,5 г (2 капсулы) 3 раза в сутки; при тяжелом течении инфекции дозу увеличивают до 1,0 г (4 капсулы) 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 6 г (24 капсулы).

Для лечения острого среднего отита назначают по 0,5 г (2 капсулы) 3 раза в сутки.

Детям в возрасте от 5 до 10 лет (с массой тела от 20 до 40) назначают по 0,25 г (1 капсула) 3 раза в сутки.

Курс лечения составляет 5–12 дней (при стрептококковых инфекциях – не менее 10 дней).

Пациентам с клиренсом креатинина ниже 10 мл в минуту дозу препарата уменьшают на 15–50%, при анурии доза не должна превышать 2 г в сутки.

Для лечения неосложненной гонореи назначают 3,0 г однократно (желательно в комбинации с 1,0 г пробенецида).

Для профилактики эндокардита назначают 3,0 г однократно за 1 ч до хирургического вмешательства и 1,5 г через 6–8 ч.

Для лечения и профилактики сибирской язвы *взрослым и детям* с массой тела более 20 кг назначают 0,5 г (2 капсулы) каждые 8 ч в течение 2 мес.

Побочное действие

Аллергические реакции: возможны крапивница, гиперемия кожи, эритематозные высыпания, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит; редко – лихорадка, артралгия, эозинофилия, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона); реакции, сходные с сывороточной болезнью; в единичных случаях – анафилактический шок.

Со стороны пищеварительной системы: изменение вкуса, тошнота, рвота, стоматит, глоссит, дисбактериоз, диарея, боли в области ануса, редко – псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз, редко - гепатит и холестатическая желтуха.

Со стороны нервной системы (при длительном применении в высоких дозах): возбуждение, тревожность, бессонница, атаксия, спутанность сознания, изменение поведения, депрессия, периферическая невропатия, головная боль, головокружение, судороги.

Лабораторные изменения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура, транзиторная анемия.

Прочие эффекты: затрудненное дыхание, тахикардия, интерстициальный нефрит, боли в суставах, кандидамикоз полости рта и влагалища, суперинфекция (особенно у пациентов с хроническими заболеваниями или пониженной резистентностью организма).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе и к другим препаратам из группы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемам), аллергический диатез, бронхиальная астма, сенная лихорадка, инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, колит, связанный с применением антибиотиков, в анамнезе. Не следует назначать препарат пациентам с инфекционным мононуклеозом, лимфолейкозом, так как у них чаще появляются эритематозная сыпь на фоне приема амоксициллина. При появлении кожной сыпи амоксициллин необходимо отменить.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, нарушение водно-электролитного баланса.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, солевых слабительных, коррекция водно-электролитного баланса, гемодиализ.

Особенности применения

Лечение необходимо продолжать еще в течение 48–72 часов после исчезновения клинических признаков заболевания.

При одновременном применении эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и амоксициллина следует по возможности использовать дополнительные методы контрацепции.

У пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции может потребоваться снижение дозы.

Особенности применения лекарственного средства в педиатрической практике. Противопоказан детям до 6 лет (для данной лекарственной формы)

Особенности применения лекарственного средства в гериатрической практике. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако у пациентов пожилого возраста, более вероятно, снижение почечной функции,

поэтому следует проявлять осторожность в выборе дозы и контролировать функцию почек из-за потенциального риска развития токсических реакций.

Применение во время беременности и в период лактации. Данные о возможном эмбриотоксическом, тератогенном или мутагенном действии амоксицилина при приеме во время беременности на сегодняшний день отсутствуют. При беременности применяют по жизненным показаниям с учетом ожидаемого эффекта для матери и потенциального риска для плода. Противопоказано применение амоксициллина в период лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание на время лечения). Амоксициллин проникает в грудное молоко, что может привести к развитию явлений сенсibilизации у ребенка.

Меры предосторожности

В процессе длительной терапии необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени и почек.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера) (редко).

Пациентам с гонореей необходимо проводить серологические тесты на сифилис на момент установления диагноза. У пациентов, получавших амоксициллин, должен быть выполнен последующий серологический контроль на сифилис через 3 месяца.

С осторожностью применяют у пациентов, склонных к аллергическим реакциям.

Влияние на способность управления автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. *С осторожностью:* при длительном применении в высоких дозах.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Снижает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивных препаратов, лекарственных средств, в процессе метаболизма которых образуется пара-аминобензойная кислота, этинилэстрадиола – риск развития кровотечений «прорыва». Уменьшает клиренс и повышает токсичность метотрексата. Усиливает всасывание дигоксина. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс). Мониторинг протромбинового времени должен проводиться при одновременном назначении с антикоагулянтами.

Антациды, глюкозамин, слабительные средства замедляют и снижают, а аскорбиновая кислота повышает абсорбцию. Экскреция замедляется пробенецидом, аллопуринолом, сульфипиразоном, ацетилсалициловой кислотой, индометацином, оксифенбутазоном, фенилбутазоном и другими препаратами, подавляющими канальцевую секрецию.

Антибактериальная активность снижается при одновременном применении с бактериостатическими химиотерапевтическими средствами, увеличивается – при сочетании с аминогликозидами и метронидазолом. Наблюдается полная перекрестная резистентность ампициллина и амоксициллина.

Упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку; по 16 капсул в банки. Каждую банку или 2, 3 контурные упаковки помещают в пачку. Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок или 18 банок помещают в коробку.

Азитромицин-Белмед,

капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Азитромицин.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Состав

Одна капсула содержит *активное вещество*: азитромицин (в виде азитромицина дигидрата) – 250 мг.

Код АТХ: J01FA10.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Азитромицин – представитель новой группы макролидных антибиотиков – азалидов. Обладает широким спектром антибактериального (бактериостатического) действия. В высоких концентрациях действует бактерицидно. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (группа А), *Streptococcus agalactiae*, стрептококки группы С, F и G, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus viridans*; грамотрицательных бактерий *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, некоторых анаэробных микроорганизмов *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*. Виды, для которых приобретенная устойчивость может быть проблемной: аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-перекрестная устойчивость, пенициллин-устойчивые). Виды, для которых отмечается врожденная резистентность: аэробные грамположительные микроорганизмы – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococci MRSA*, *MRSE*; анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides fragilis group*. Неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Механизм устойчивости: устойчивость к азитромицину может быть врожденной или приобретенной. Существует три основных механизма устойчивости: изменение мишени действия антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки и модификация антибиотика. Полная перекрестная устойчивость существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическим стрепто-

кокком группы A, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный *S. Aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Противомикробное действие осуществляется за счет связывания с 508-субъединицей рибосом, угнетения пептидтранслоказы в стадии трансляции и подавления биосинтеза белка, что приводит к замедлению роста и размножения бактерий.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ (что обусловлено устойчивостью азитромицина в кислой среде и его липофильностью). После приема внутрь в дозе 500 мг максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5–3 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37%. Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Концентрация в тканях в 10–50 раз выше, чем в сыворотке крови. Высокая концентрация в тканях 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 значением pH, в лизосомах. Это в свою очередь предполагает большой объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Доказано, что фагоциты доставляют препарат к месту инфекции, где и высвобождают его. Хорошее проникновение азитромицина в клетки и его накопление в фагоцитах, с которыми он транспортируется в очаги воспаления, способствуют повышению антимикробной активности препарата *in vivo*. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Концентрация азитромицина в очагах инфекции 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. В очагах инфекции азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в течение 5–7 суток после приема последней дозы препарата, что позволяет назначать препарат короткими (трех- и пятидневные) курсами лечения. В печени деметилируется с образованием неактивных метаболитов. Элиминация препарата происходит в 2 этапа: между 8 и 24 ч после приема (T_{max} составляет 14–20 ч) и между 24 и 72 часами после приема (период полувыведения составляет 41 ч), что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. С желчью в неизменном виде выводится 50%, с мочой – 6%. У мужчин пожилого возраста (65–85 лет) параметры фармакокинетики не изменяются, у женщин – повышается максимальная концентрация в плазме крови на 30–50%. Прием пищи значительно замедляет фармакокинетику: на 52% снижается максимальная концентрация в плазме крови.

Почечная недостаточность. Фармакокинетика азитромицина у субъектов с почечной недостаточностью легкой и средней степени (скорость клубочковой фильтрации – 10–80 мл/мин) не менялась после введения одноразовой дозы 1 г азитромицина с немедленным высвобождением. Между группой с тяжелой



почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин) и группой с нормальной функцией почек была получена статистически значимая разница показателей 0–120 AUC – 8,8 мг·ч/мл по сравнению с 11,7 мг·ч/мл; Ст_{ах} – 1,0 мг/мл по сравнению с 1,6 мг/мл и почечного клиренса (CL_r) – 2,3 мл/мин/кг по сравнению с 0,2 мл/мин/кг соответственно.

Печеночная недостаточность. У пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью не доказано наличие существенных изменений фармакокинетики азитромицина в сыворотке крови по сравнению с лицами с нормальной функцией печени. У этих пациентов возможно повышение клиренса азитромицина в моче, вероятно, с целью компенсации сниженного печеночного клиренса.

Дети и подростки. Среди детей в возрасте от 4 мес до 15 лет проводилось исследование фармакокинетики азитромицина в форме капсул, таблеток, покрытых оболочкой, и гранул для приготовления суспензии для перорального применения. После назначения дозы 10 мг/кг в 1-е сутки и 5 мг/кг со 2-х по 5-е сутки Ст_{ах} было значительно ниже в сравнении с взрослой популяцией. У детей старшей возрастной группы T_{1/2} составлял 36 ч.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, синусит, тонзиллит, средний отит);
- скарлатина;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальная и атипичная пневмония, острый бронхит, хронический бронхит в стадии обострения);
- инфекции кожи и мягких тканей: мигрирующая хроническая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, пиодермия.
- инфекции уrogenитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит, кольпит), в том числе уrogenитальный хламидиоз;
- заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Препарат принимают 1 раз в сутки за 1 ч до или через 2 часа после еды.

Взрослым, при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи, подожной жировой клетчатки (кроме хронической мигрирующей эритемы): 1-й день – 500 мг (2 капсулы) однократно; со 2-го по 5-й день – 250 мг (1 капсула) в сутки или по 500 мг (2 капсулы) в течение 3-х дней.

При хронической мигрирующей эритеме: 1-й день – 1 г (4 капсулы) однократно; со 2-го по 5-й день – по 500 мг (2 капсулы) в сутки, курсовая доза составляет 3 г.

При неосложненном уретрите и/или цервиците назначают однократно 1 г (4 капсулы).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, назначают по 1 г (4 капсулы) в сутки в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с перерывом 24 ч.

Описанные дозы рекомендованы для взрослых и детей с массой тела более 45 кг.

Применение у больных пожилого возраста. Для больных пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется. Опыт применения препарата у пациентов старше 75 лет ограничен.

Почечная недостаточность. Не требуется коррекции дозы у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 10–80 мл/мин). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

Печеночная недостаточность. Поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми заболеваниями печени. Исследования по лечению таких пациентов препаратом не проводились.

Побочное действие

Со стороны ЖКТ, печени: возможны тошнота, анорексия, диспепсические расстройства, диарея, боль в животе; редко – рвота, мелена, метеоризм, транзиторное повышение активности печеночных ферментов, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, которая редко может привести к летальному исходу, некротический гепатит, кроме того, у детей – запоры, снижение аппетита, гастрит, кандидомикоз слизистой оболочки полости рта, панкреатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, боль в грудной клетке (в 1% случаев и менее), пароксизмальная желудочковая тахикардия типа пируэт, желудочковая аритмия, гипотензия.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, вертиго, сонливость; у детей – головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, агрессия, невроз, нарушение сна (в 1% случаев и менее), парестезии, дисгевзия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, потеря вкуса, миастения, нарушения зрения, нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата, глухота, шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидоз, острая почечная недостаточность, отек, нефрит (1% и менее).

Аллергические реакции: гиперчувствительность, анафилактические реакции, сыпь, фотосенсибилизация, отек Квинке, крапивница, зуд кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Прочие: повышенная утомляемость, недомогание, псевдомембранозный колит, эозинофилия, нейтропения и нейтрофилия, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, артралгия, повышение аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина крови, креатинина крови, мочевины в

сыворотке крови, изменения концентрации калия в крови, удлиненный интервал QT на ЭКГ.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, повышенная чувствительность к макролидам или кетолидам, к эритромицину, беременность, лактация (на время лечения кормление грудью приостанавливают), детский возраст до 12 лет.

Передозировка

Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет.

Особенности применения

Нет необходимости применять препарат в течение более продолжительного времени, чем рекомендуется и изменять дозу для лиц пожилого возраста.

Необходимо соблюдать перерыв в 2 ч при одновременном применении антацидов.

Реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться после отмены лечения, (требуется специфическая терапия под наблюдением врача).

В случае пропуска приема дозы пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с интервалом в 24 ч.

Окончательно не установлена безопасность назначения азитромицина у детей и подростков младше 16 лет .

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение препарата во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

С осторожностью следует назначать азитромицин больным с тяжелым нарушением функции почек и печени (зарегистрированы случаи молниеносного гепатита, который может привести к тяжелой печеночной недостаточности). В случае появления признаков и симптомов нарушения функции печени таких, как быстро развивающаяся астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, прием препарата следует прекратить и выполнить необходимые исследования пациента. Несмотря на то, что азитромицин слабее, чем эритромицин, ингибирует цитохром P450, требуется тщательный контроль состояния пациентов при одновременном назначении препаратов, метаболизирующихся в печени.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, получающим препараты спорыньи из-за возможности развития эрготизма.

Удлинение сердечной реполяризации и интервала Q-T, которые ассоциировались с риском развития сердечной аритмии и пароксизмальной желудочковой тахикардии по типу «пируэт», отмечали при лечении другими макролидными

ми антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлиненной сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам: с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала Q-T, которые в данный момент получают лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал Q-T, например антиаритмические препараты класса IA и III, цизаприд и терфенадин; с нарушением электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомагниемии; с клинически релевантными брадикардией, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Как и при лечении любым другим антибиотиком, необходимо наблюдать за признаками развития суперинфекции из-за нечувствительных к препарату микроорганизмов, включая грибки.

О возникновении диареи, связанной с *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении почти всех антибактериальных средств, включая азитромицин. Тяжесть проявлений может колебаться от умеренной диареи до колики с летальным исходом. Лечение антибактериальными средствами подавляет нормальную флору кишечника, что приводит к усиленному росту *C. difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины A и B, имеющие значение в развитии CDAD. Гипертоксин, который продуцируют штаммы *C. difficile*, приводит к росту показателей заболеваемости и смертности, поскольку эти микроорганизмы могут быть рефрактерными к антимикробной терапии, что может привести к необходимости проведения колектомии. CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собирать анамнез болезни, поскольку о возникновении CDAD сообщалось через 2 месяца после назначения антибактериальных средств.

Азитромицин эффективен против стрептококка, вызывающего заболевания ротоглотки, но нет данных, доказывающих его эффективность при острой ревматической лихорадке.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) отмечали 33% увеличение системной экспозиции с азитромицином.

Препарат может вызвать обострение симптомов миастении или привести к развитию миастенического синдрома.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами во время лечения препаратом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антациды (алюминий- и магнийсодержащие), этанол и пища замедляют и снижают абсорбцию, поэтому интервал между их приемом должен составлять 1 ч до или 2 ч после приема пищи и указанных ЛС. Повышает концентрацию дигоксина. Эрготамин и дигидроэрготамин: усиление токсичности (вазоспазм, дизестезия). Линкозамины ослабляют эффективность, тетрациклин и хлорамфеникол – усиливают. Фармацевтически несовместим с гепарином. Цетири-



зин – у здоровых добровольцев одновременное применение в 5-дневном курсе азитромицина с 20 мг цетиризина в равновесном состоянии не вызывало фармакокинетически взаимодействующих изменений интервала Q-T. Диданозин – одновременное применение 1200 мг/сут азитромицина с 400 мг/сут диданозина ВИЧ-положительными пациентами не влияло на фармакокинетику равновесного состояния диданозина по сравнению с плацебо. Зидовудин – одновременное применение азитромицина (однократно 1000 мг и многократно 1200 или 600 мг дозы) оказывает незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или экскрецию с мочой зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина способствовало повышению концентраций фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита, в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта не установлено, но он может оказаться полезным для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считают, что препарат фармакокинетически не взаимодействует с лекарственными средствами, подобно эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не вызывает индукции или инактивации цитохрома P450 через цитохром-метаболический комплекс. Производные спорыньи – учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется. Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450. Аторвастатин – одновременное применение аторвастатина (10 мг/сут) и азитромицина (500 мг/сут) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы). Карбамазепин – в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не было выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин. Циметидин – в фармакокинетических исследованиях влияния разовой дозы циметидина на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 ч до азитромицина. Пероральные антикоагулянты (кумарин) – азитромицин не изменял антикоагулянтный эффект однократной дозы (15 мг) варфарина, предназначенной здоровым добровольцам. Сообщалось о потенцировании антикоагуляционного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь установлена не была, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты кумарина. Циклоспорин – в фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут перорально, а затем приняли разовую дозу циклоспорина 10 мг/кг массы тела, было

выявлено достоверное повышение значений AUC и C_{\max} циклоспорина. Поэтому следует быть осторожным, рассматривая одновременное назначение этих препаратов. Если такое одновременное применение необходимо, следует проводить мониторинг уровня циклоспорина и соответственно корректировать дозу. Эфавиренз – одновременное применение разовой дозы азитромицина 600 и 400 мг эфавиренза ежедневно в течение 7 дней не вызывало каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Флуконазол – одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не меняло фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общая экспозиция и $T_{1/2}$ азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом отмечали снижение C_{\max} азитромицина (на 18%), которое не имело клинического значения.

Индинавир – одновременное применение разовой дозы азитромицина 1200 мг не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который назначали по 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. Метилпреднизолон – азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона. Мидазолам – одновременное применение 500 мг азитромицина в течение 3 дней не оказывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики разовой дозы 15 мг мидазолама. Нелфинавир – применение нелфинавира вызывает повышение концентраций азитромицина в сыворотке крови. Хотя коррекция дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не рекомендуется, оправдан постоянный мониторинг известных побочных эффектов азитромицина. Рифабутин – одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в сыворотке крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина отмечали случаи нейтропении. Хотя нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинная связь с применением комбинации с азитромицином не была установлена. Сildenafil – у здоровых добровольцев-мужчин не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и C_{\max} sildenafil или его основного циркулирующего метаболита. Терфенадин – в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о доказательствах взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось об единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие выявлено. Теофиллин – доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении азитромицина и теофиллина здоровыми добровольцами получено не было. Триазолам – одновременное применение азитромицина 500 мг в 1-й день и 250 мг во 2-й день с 0,125 мг триазолама во 2-й день не оказывало существенного влияния на фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с применением триазолама и плацебо. Триметоприм/сульфаметоксазол – одновременное применение

триметоприма/сульфаметоксазола (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с 1200 мг азитромицина на 7-й день существенно не влияло на C_{max} , общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови были близки к концентрациям, которые отмечали в других исследованиях.

Упаковка

По 6 капсул в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку в пачку.

Кларилид,

таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг

Международное непатентованное название

Кларитромицин.
Clarithromycin.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды.

Состав

Действующее вещество: кларитромицин – 250 мг или 500 мг.

Код АТХ: J01FA09.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов.

Антибактериальное действие кларитромицина определяется его связыванием с 50S-рибосомальной субъединицей чувствительных бактерий и угнетением биосинтеза белка. Препарат обнаруживает высокую эффективность *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая госпитальные штаммы. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) кларитромицина обычно в два раза ниже, чем МИК эритромицина.

Кларитромицин *in vitro* высокоэффективен против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Действует бактерицидно против *H. Pylori*, активность кларитромицина при нейтральном pH выше, чем при кислом pH. *In vitro* и *in vivo* данные свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина против клинически значимых штаммов микобактерий. Исследования *in vitro* показали, что штаммы *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, как и грамотрицательные бактерии, не продуцирующие лактозу, нечувствительны к кларитромицину.

Микробиология

Кларитромицин активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Микобактерий: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC), которые включают *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Бета-лактамазы микроорганизмов не влияют на эффективность кларитромицина.

Большинство метициллин- и оксациллинрезистентных штаммов стафилококков не чувствительны к кларитромицину.

Helicobacter: *H. Pylori*.

Кларитромицин активен *in vitro* в отношении большинства штаммов таких микроорганизмов, однако клиническая эффективность и безопасность его применения не установлены.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C,F,G), *Viridans group streptococci*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*.

Анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteriodes melaninogenicus*.

Спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Кампилобактерии: *Campylobacter jejuni*.

Кларитромицин оказывает бактерицидное действие против нескольких штаммов бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* и *Campylobacter spp.*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Для большинства микроорганизмов микробиологическая активность метаболита равна или в 1–2 раза слабее, чем у материнской субстанции, за исключением *H. influenzae*, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. В условиях *in vitro* и *in vivo* материнская субстанция и ее основной метаболит обнаруживают либо аддитивный, либо синергический эффект против *H. influenzae*, в зависимости от штамма микроорганизма.

Фармакокинетика

Кларитромицин быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального применения препарата в форме таблеток. Микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин образуется путем метаболизма первого прохождения. Кларитромицин можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность таблеток кларитромицина. Пища незначительно задерживает начало абсорбции

кларитромицина и образование 14-гидроксиметаболита. Фармакокинетика кларитромицина является нелинейной; однако равновесная концентрация достигается в пределах 2 дней применения препарата. При применении 250 мг два раза в день 15–20% неизмененного препарата выводится с мочой. При дозе 500 мг два раза в день выведение препарата с мочой составляет большую величину (приблизительно 36%). 14-гидроксикларитромицин является основным метаболитом, который выводится с мочой в количестве 10–15% от введенной дозы. Большая часть остатка дозы выводится с фекалиями, преимущественно с желчью. 5 - 10% исходного соединения обнаруживается в фекалиях.

При применении 500 мг кларитромицина три раза в день концентрации кларитромицина в плазме крови повышаются в сравнении с дозой 500 мг два раза в день.

Концентрации кларитромицина в тканях в несколько раз превышают концентрацию препарата в крови. Повышенные концентрации были обнаружены как в тонзиллярной, так и в легочной тканях. Кларитромицин при терапевтических дозах на 80% связывается с белками плазмы крови.

Кларитромицин проникает в слизистую оболочку желудка. Содержание кларитромицина в слизистой оболочке и ткани желудка выше при применении кларитромицина вместе с омепразолом, чем при монотерапии кларитромицином.

Показания к применению

Кларилитид показан для лечения инфекционных заболеваний легкой и умеренной степени тяжести, вызванных чувствительными к кларитромицину штаммами микроорганизмов при состояниях, описанных ниже:

Взрослые

Фарингит/тонзиллит, вызванный *Streptococcus pyogenes*. Обычно препаратом выбора при профилактике и лечении стрептококковой инфекции и при профилактике ревматизма является пенициллин, применяемый перорально или в виде внутримышечных инъекций. Кларитромицин эффективен главным образом при уничтожении *S. pyogenes* в носоглотке, однако, данные об эффективности кларитромицина при последующей профилактике ревматизма отсутствуют.

Острый верхнечелюстной синусит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.

Острое бактериальное обострение хронического бронхита, вызванное *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.

Внебольничная пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Неосложненные инфекции кожи и кожных структур, вызванные *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* (при абсцессе обычно необходимо хирургическое дренирование).

Диссеминированные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*.

Кларилид таблетки в сочетании с капсулами замедленного действия лансопразола или омепразола показаны как тройная терапия для эрадикации *H. pylori* при лечении пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными *H. pylori* и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (активная фаза или продолжительность язвенной болезни двенадцатиперстной кишки пять лет).

Кларилид таблетки в сочетании с капсулами омепразола или таблетками ранитидина висмута цитрата также показаны для лечения пациентов с активной фазой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, вызванной *H. pylori*. Однако, при использовании терапевтической схемы, включающей кларитромицин в качестве единственного антибактериального агента, часто наблюдаются случаи развития устойчивости к кларитромицину среди пациентов. Кларитромицин-содержащие терапевтические схемы не следует применять для лечения пациентов с резистентностью к кларитромицину или подозрением на резистентность, поскольку данные состояния снижают эффективность терапии.

При неэффективности терапии следует протестировать пациента на чувствительность к кларитромицину. При установлении резистентности к кларитромицину не рекомендуется проведение терапии с кларитромицином.

Дети старше 12 лет

Фарингит/тонзиллит, вызванный *Streptococcus pyogenes*.

Внебольничная пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Острый верхнечелюстной синусит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.

Острый средний отит, вызванный *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*.

Неосложненные инфекции кожи и кожных структур, вызванные *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* (при абсцессе обычно необходимо хирургическое дренирование).

Диссеминированные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*.

Применение в профилактических целях

Кларилид таблетки показаны для профилактики заболеваний, вызываемых *Mycobacterium avium complex* (MAC) у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией.

Для снижения вероятности развития лекарственной резистентности бактерий, поддержания эффективности кларитромицина и других антибактериальных препаратов, Кларилид необходимо использовать только для лечения или профилактики инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину бактериями.

Способы применения и режим дозирования

Препарат можно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на биодоступность кларитромицина.

Применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности, если сохраняется нормальная функция почек, кларитромицин можно применять без корректировки дозы. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (CLCR < 30 мл/мин) дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%. При приеме пациентами с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью кларитромицина совместно с атазанавиром или ритонавиром дозу кларитромицина необходимо снизить на 50% или 75% (пациентам с CLCR от 30 до 60 мл/мин или < 30 мл/мин, соответственно).

Рекомендуемая дозировка для взрослых		
Инфекционное заболевание	Доза (каждые 12 часов)	Доза (каждые 12 часов)
Фарингит/тонзиллит, вызванный <i>S. pyogenes</i>	250 мг	10
Острый верхнечелюстной синусит, вызванный <i>H. influenza</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	500 мг	14
Острое обострение хронического бронхита, вызванное:		
<i>H. influenzae</i>	500 мг	7–14
<i>H. parainfluenzae</i>	500 мг	7
<i>M. catarrhalis</i>	250 мг	7–14
<i>S. pneumoniae</i>	250 мг	7–14
Внебольничная пневмония, вызванная:		
<i>H. influenzae</i>	250 мг	7
<i>H. parainfluenzae</i>	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	250 мг	7–14
<i>C. pneumoniae</i>	250 мг	7–14
<i>M. pneumoniae</i>	250 мг	7–14
Неосложненные инфекции кожи и кожных структур, вызванные <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	250 мг	7–14

*Эрадикация H. pylori у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки**Тройная терапия: Кларилит/лансопризол/амоксциллин*

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500 мг Кларилита два раза в сутки, 30 мг лансопризола два раза в сутки и 1000 мг амоксициллина два раза в сутки. Продолжительность лечения от 10 до 14 дней.

Тройная терапия: Кларилрид/омепразол/амоксциллин

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500 мг Кларилида два раза в сутки, 20 мг омепразола два раза в сутки и 1000 мг амоксициллина два раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10 дней. У пациентов с активной язвенной болезнью перед началом тройной терапии рекомендован прием 20 мг омепразола один раз в сутки на протяжении 18 дней для заживления язвы и облегчения симптомов.

Двойная терапия: Кларилрид/омепразол

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500 мг Кларилида три раза в сутки и 40 мг омепразола один раз в сутки. Продолжительность терапии – 14 дней. Рекомендован дополнительный прием омепразола в течение 14 дней в дозировке 20 мг в сутки для заживления язвы и облегчения симптомов заболевания.

Двойная терапия: Кларилрид/ранитидина висмута цитрат

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500 мг Кларилида 2–3 раза в день и 400 мг ранитидина висмута цитрата два раза в сутки. Продолжительность терапии – 14 дней. Рекомендован дополнительный прием ранитидина висмута цитрата в течение 14 дней в дозировке 400 мг два раза в сутки для заживления язвы и облегчения симптомов заболевания. У пациентов с клиренсом креатинина < 25 мл/мин проведение комбинированной терапии Кларилрид/ранитидина висмута цитрат не рекомендовано.

Применение у детей

Противопоказан детям в возрасте до 12 лет.

*Применение у пациентов с микобактериальной инфекцией**Профилактика МАК инфекций*

Для профилактики заболеваний, вызываемых *Mycobacterium avium complex* (МАК), рекомендуемая доза Кларилида для взрослых составляет 500 мг два раза в день. Эффективность и безопасность использования Кларилида для профилактики МАК инфекций у детей не изучалась.

Лечение МАК инфекций

Кларитромицин применяют в качестве основного лекарственного средства при терапии заболеваний, вызываемых *Mycobacterium avium complex*. Кларитромицин следует применять в комплексе с другими антимикобактериальными препаратами. Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых при лечении микобактериальных инфекций составляет 500 мг два раза в день. Данные об эффективности и безопасности использования Кларилида при лечении МАК инфекций у детей отсутствуют.

Лечение МАК инфекций у больных СПИДом продолжается столько, сколько длится клиническая и микробиологическая эффективность препарата.

Продолжительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций определяется врачом в индивидуальном порядке.

Применение у лиц пожилого возраста: как для взрослых.

Побочное действие

Кларитромицин обычно хорошо переносится.

Самыми частыми и общими побочными реакциями при лечении кларитромицином взрослых и детей являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выраженные и согласовываются с известным профилем безопасности макролидных антибиотиков. Во время клинических исследований не было выявлено существенных различий в частоте этих побочных реакций между группами пациентов, у которых имелись или отсутствовали микобактериальные инфекции.

Ниже представлены побочные реакции, возникшие во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении различных лекарственных форм и дозировок кларитромицина, в том числе немедленного высвобождения. Побочные реакции, по крайней мере вероятно связанные с кларитромицином, распределены по системам органов и по частоте возникновения: более 10% – очень частые, 1–10% – частые, 0,1–1% – нечастые, и с неизвестной частотой* (побочные реакции, выявленные при постмаркетинговом наблюдении; частоту определить невозможно из имеющихся данных). В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести проявлений, если тяжесть удалось оценить.

Инфекции и инвазии: нечастые – целлюлит¹, кандидоз ротовой полости, гастроэнтерит², инфекция³, вагинальная инфекция; с неизвестной частотой – псевдомембранозный колит, рожистое воспаление, эритразма.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечастые – лейкопения, нейтропения⁴, тромбоцитемия³, эозинофилия⁴; с неизвестной частотой – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечастые – анафилактикоидные реакции¹, гиперчувствительность; с неизвестной частотой – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: нечастые – анорексия, снижение аппетита; с неизвестной частотой – гипогликемия.

Нарушения со стороны психики: частые – бессонница; нечастые – тревожность, нервозность³, вскрикивание³; с неизвестной частотой – психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: частые – дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), головная боль, искажение вкуса; нечастые – потеря сознания¹, дискинезия¹, головокружение, сонливость, тремор; с неизвестной частотой – судороги, агевзия (потеря вкусовой чувствительности), паросмия, anosmia.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечастые – головокружение, ухудшение слуха, звон в ушах; с неизвестной частотой – потеря слуха.

Кардиальные нарушения: нечастые – остановка сердца¹, фибрилляция предсердий¹, удлинение интервала QT, экстрасистолы¹, ощущение сердцебиения; с

неизвестной частотой – пируэтная желудочковая тахикардия (*torsades de pointes*), желудочковая тахикардия.

Сосудистые нарушения: частые – вазодилатация¹; с неизвестной частотой – кровоизлияние.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечастые – астма¹, носовое кровотечение², эмболия сосудов легких¹.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: частые – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в животе; нечастые – эзофагит¹, гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь², гастрит, прокталгия², стоматит, глоссит, вздутие живота⁴, запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм; с неизвестной частотой – острый панкреатит, изменение цвета языка, изменение цвета зубов.

Нарушения гепатобилиарной системы: частые – отклонение от нормы функциональных тестов печени; нечастые – холестаза⁴, гепатит⁴, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ⁴; с неизвестной частотой – печеночная недостаточность, холестати-ческая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: частые – сыпь, гипергидроз; нечастые – буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь³; с неизвестной частотой – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне, болезнь Шенлей-на-Геноха.

Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечастые – мышечные спазмы³, скелетно-мышечная ригидность¹, миалгия²; с неизвестной частотой – рабдомиолиз² (в некоторых сообщениях о возникновении рабдомиолиза – кларитромицин применяли одновременно со статинами, фибратами, колхицином или алопуринолом), миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: нечастые – повышение креатинина крови¹, повышение мочевины крови¹; с неизвестной частотой – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и место введения: очень частые – флебит в месте введения¹; частые – боль, воспаление в месте введения¹; нечастые – недомогание⁴, лихорадка³, астения, боль в груди⁴, озноб⁴, утомление⁴.

Лабораторные исследования: нечастые – изменение соотношения альбумин–глобулин¹, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови⁴, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови⁴; с неизвестной частотой – повышение международного нормализованного соотношения, увеличение протромбинового времени, изменение цвета мочи.

* Частота не известна, так как об этих реакциях сообщалось добровольно из популяции пациентов неустановленного размера. Не всегда возможно точно установить их частоту либо причинную связь с приемом препарата. Общий опыт применения кларитромицина составляет более чем 1 миллиард пациенто/дней.

^{1,2,3,4} О данных побочных реакциях сообщалось только при применении препарата в форме: 1 – порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инфузий, 2 – таблеток пролонгированного действия, 3 – суспензии, 4 – таблеток немедленного высвобождения.

Сообщалось о парестезии, артралгии, ангионевротическом отеке.

Были очень редкие сообщения об увеите, главным образом у пациентов, одновременно принимавших рифабутин. Большинство случаев были обратимыми.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с фатальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности.

Пациенты с нарушением иммунной системы

У больных СПИДом и других пациентов с нарушением иммунной системы, применявших высокие дозы кларитромицина дольше, чем рекомендуется для лечения микобактериальных инфекций, не всегда можно отличить побочные реакции, связанные с применением препарата, и симптомы основного или сопутствующих заболеваний.

У взрослых больных, которые получали кларитромицин суточной дозой 1000 мг, наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, нарушение вкуса, боль в животе, диарея, сыпь, вздутие живота, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение содержания АЛТ и АСТ. Нечасто возникали диспноэ, бессонница и сухость во рту. У 2–3% пациентов наблюдалось значительное повышение уровней АЛТ и АСТ и значительное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У нескольких пациентов наблюдалось повышение содержания мочевины в крови.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и к другим компонентам препарата.

Одновременное применение кларитромицина и какого-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (поскольку это может привести к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*)), эрготамин, дигидроэрготамин (поскольку это может привести к эрготоксичности), ловастатин или симвастатин (из-за риска возникновения рабдомиолиза; лечение этими лекарственными средствами необходимо прекратить во время лечения кларитромицином).

Пациенты, имевшие в анамнезе удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*).

Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, принимающим P-гликопротеин или сильный ингибитор CYP3A4 (например, кларитромицин), совместное применение колхицина противопоказано.

Передозировка

Симптомы: существующие сообщения указывают на то, что передозировка кларитромицина может вызвать появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. У одного пациента с биполярным психозом в анамнезе, который принял 8 граммов кларитромицина, развились изме-



нения умственного состояния, параноидное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: побочные реакции, сопровождающие передозировку, следует лечить с помощью промывания желудка и симптоматической терапии. Как и в случае с другими макролидами, маловероятно, чтобы гемодиализ или перитонеальный диализ существенно влияли на содержание кларитромицина в сыворотке крови.

Меры предосторожности

Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. При возникновении суперинфекции следует прекратить применение кларитромицина и начать соответствующую терапию.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

При применении кларитромицина сообщалось о нарушении функции печени, включая повышенный уровень печеночных ферментов, и о гепатоцеллюлярном и/или холестатическом гепатите с желтухой или без нее. Это нарушение функции печени может быть тяжелой степени и является обычно обратимым. В некоторых случаях сообщалось о печеночной недостаточности с летальным исходом, которая, в основном, была ассоциирована с серьезными основными заболеваниями и/или сопутствующим медикаментозным лечением. Необходимо немедленно прекратить применение кларитромицина при возникновении таких проявлений и симптомов как гепатит, анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

О развитии диареи от легкой степени тяжести до псевдомембранозного колита с фатальным исходом, вызванного *Clostridium difficile* (CDAD), сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и кларитромицина. Следует всегда помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Кроме того, необходимо тщательно собрать анамнез, так как о развитии диареи, вызванной *Clostridium difficile*, сообщалось спустя 2 месяца после применения антибактериальных препаратов.

Сообщалось об усилении симптомов *myasthenia gravis* у пациентов, получающих кларитромицин.

Препарат выводится печенью и почками. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени, со средней или тяжелой степенью нарушения функции почек.

Сообщалось о развитии колхициновой токсичности (в том числе с фатальным исходом) при совместном применении кларитромицина и колхицина, особенно у пожилых пациентов, в том числе на фоне почечной недостаточности.

С осторожностью следует применять одновременно кларитромицин и триазолбензодиазепины, например, триазолам, мидазолам.

Из-за риска удлинения интервала QT следует с осторожностью применять кларитромицин у пациентов с состоянием здоровья, связанным с повышенной тенденцией к развитию удлинения интервала QT и *torsades de pointes*.

Пневмония

Поскольку возможно существование резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тест на чувствительность при назначении кларитромицина для лечения негоспитальной пневмонии. В случае госпитальной пневмонии кларитромицин нужно применять в комбинации с другими соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести

Данные инфекции чаще всего вызваны микроорганизмами *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, каждый из которых может быть резистентным к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. В случаях, когда невозможно применить бета-лактамы антибиотики (например, аллергия), в качестве препаратов первого выбора могут применяться другие антибиотики, например, клиндамицин. В настоящее время макролиды играют роль только в лечении некоторых инфекций кожи и мягких тканей, например: инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum* (эритразма), *acne vulgaris*, рожистое воспаление; и в ситуациях, когда нельзя применять лечение пенициллинами.

При развитии тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS, болезнь Шенлейна-Геноха, терапию кларитромицином следует немедленно прекратить и сразу же начать соответствующее лечение.

Кларитромицин нужно применять с осторожностью при одновременном назначении с индукторами фермента цитохрома CYP3A4.

Следует обратить внимание на возможность перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином.

Применение любой антимикробной терапии, в т.ч. кларитромицина, для лечения инфекции *H. pylori* может привести к развитию микробной резистентности. У небольшого количества пациентов может развиться резистентность микроорганизмов *H. pylori* к кларитромицину.

Пероральные гипогликемические средства / Инсулин

Комбинированное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических средств и/или инсулина может вызывать выраженную гипогликемию. При одновременном применении с гипогликемическими средствами, такими как нагтеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон кларитромицин может ингибировать энзим CYP3A, что может вызвать гипогликемию. Рекомендован тщательный мониторинг уровня глюкозы.

Пероральные антикоагулянты

При совместном применении кларитромицина с варфарином существует риск возникновения серьезного кровотечения, значительного повышения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и протромби-

нового времени. До тех пор пока пациенты принимают одновременно кларитромицин и пероральные антикоагулянты, необходимо часто контролировать показатель МНО и протромбиновое время.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Комбинированное применение кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказано.

Как и другие макролиды, кларитромицин приводил к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Необходимо наблюдение за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов миопатии.

Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении кларитромицина с аторвастатином или розувастатином. В случае одновременного применения дозу аторвастатина или розувастатина необходимо максимально снизить. Должно быть принято соответствующее решение относительно корректировки дозы статина или применения статина, который не зависит от метаболизма СУРЗА (например, флувастатин или правастатин).

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. Потому кларитромицин не следует применять в период беременности и кормления грудью, за исключением случаев, когда польза от применения будет превышать риск.

Кларитромицин выделяется в грудное молоко.

Применение у детей

Детям в возрасте до 12 лет следует применять препарат в форме суспензии, поскольку применение таблеток кларитромицина у детей данного возраста не изучалось.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

Данные о влиянии отсутствуют. Однако перед управлением автотранспортом и другими механизмами необходимо принять во внимание возможность возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, таких как судороги, головокружение, вертиго, галлюцинации, спутанность сознания, дезориентация и др.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия

Повышение уровней цизаприда, пимозида и терфенадина в сыворотке крови наблюдалось при их совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и *torsades de pointes*. Подобные эффекты отмечались и при совместном применении астемизола и других макролидов.

Эрготамин/дигидроэрготамин

Одновременное применение кларитромицина и эрготамин или дигидроэрготамин ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику кларитромицина

Лекарственные средства, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтическим уровням кларитромицина и снижению его эффективности. Кроме того, может потребоваться мониторинг плазменных уровней индуктора CYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования CYP3A кларитромицином. Одновременное применение рифабутин и кларитромицин приводило к повышению уровней рифабутин и снижению уровней кларитромицин в сыворотке крови с одновременным повышением риска появления увеита.

Влияние следующих лекарственных средств на концентрацию кларитромицина в крови известно или предполагается, поэтому может потребоваться изменение дозы или применение альтернативной терапии

Эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощные индукторы ферментов цитохрома P450, такие как эфавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина, уменьшая его концентрацию в плазме крови, но увеличивая концентрацию 14-ОН-кларитромицин – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицин и индукторов ферментов цитохрома P450.

Этравирин

Действие кларитромицин ослаблялось этравирин; однако, концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицин повышались. Поскольку 14-ОН-кларитромицин имеет пониженную активность против *Mycobacterium avium complex (MAC)*, общая активность против этого патогена может быть изменена. Поэтому для лечения MAC следует рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарственных средств.

Флуконазол

Равновесные концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицин значительно неизменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицин не требуется.

Ритонавир

Применение ритонавира и кларитромицин приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицин. Стах кларитромицин повыша-

лось на 31%, C_{\min} – на 182% и AUC – на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-klarитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы klarитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при CL_{CR} 30–60 мл/мин дозу klarитромицина необходимо снизить на 50%, при CL_{CR} < 30 мл/мин – на 75%. Дозы klarитромицина, превышающие 1 г/день, не следует применять вместе с ритонавиром.

Такие же корректировки дозы следует проводить у пациентов с нарушением функции почек при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние klarитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении klarитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторирование для своевременного выявления удлинения интервала QT. Во время терапии klarитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

СYP3A

Совместное применение klarитромицина, известного ингибитора фермента СYP3A, и препарата, в основном метаболизирующегося СYP3A, может привести к повышению концентрации последнего в плазме крови, что, в свою очередь, может усилить или продлить его терапевтический эффект и риск возникновения побочных реакций.

Следует соблюдать осторожность при применении klarитромицина у пациентов, получающих терапию лекарственными средствами – субстратами СYP3A, особенно если СYP3A-субстрат имеет узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин) и/или экстенсивно метаболизируется этим энзимом.

Может понадобиться изменение дозы, и, по возможности, тщательный мониторинг сывороточных концентраций лекарственного средства, метаболизирующегося СYP3A у пациентов, которые одновременно применяют klarитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СYP3A изоферментом: альпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды рожков, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, пероральные антикоагулянты (например, варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. Подобный механизм взаимодействия отмечен при применении фенитоина, теофиллина и вальпроата, которые метаболизируются другим изоферментом системы цитохрома P450.

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола среднее значение рН желудочного сока при измерении в течение 24 ч составило 5,2, при совместном применении омепразола с кларитромицином – 5,7.

Сильденафил, тадалафил и варденафил

Существует вероятность увеличения плазменных концентраций ингибиторов фосфодиэстеразы (сильденафила, тадалафила и варденафила) при их совместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теofilлин, карбамазепин

Результаты клинических исследований показали, что существует незначительное, но статистически значимое увеличение концентрации теофиллина или карбамазепина в плазме крови при их одновременном применении с кларитромицином.

Толтеродин

Снижение дозы толтеродина может потребоваться при его применении с кларитромицином.

Триазолбензодиазепины (например, альпразолам, мидазолам, триазолам)

Следует избегать комбинированного применения перорального мидазолама и кларитромицина. При внутривенном применении мидазолама с кларитромицином следует проводить тщательный мониторинг пациента для своевременной коррекции дозы.

Следует соблюдать те же меры предосторожности при применении других бензодиазепинов, которые метаболизируются СYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от СYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), развитие клинически значимого взаимодействия с кларитромицином маловероятно.

Имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственном взаимодействии и развитии побочных явлений со стороны центральной нервной системы (такие как сонливость и спутанность сознания) при совместном применении кларитромицина и триазолама.

Следует наблюдать за пациентом, учитывая возможность увеличения фармакологических эффектов со стороны ЦНС.

Другие виды взаимодействий

Колхицин

Колхицин является субстратом СYP3A и Р-гликопротеина (Рgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны угнетать СYP3A и Рgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Рgp и/или СYP3A кларитромицином может привести к повышению экспозиции колхицина. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов на предмет выявления клинических симптомов токсичности колхицина.

Дигоксин

При постмаркетинговом наблюдении сообщалось о повышении концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих кларитромицин совместно с дигоксином. У некоторых пациентов развились признаки дигитальной токсичности, в том числе потенциально фатальные аритмии. Следует тщательно контролировать концентрации дигоксина в сыворотке крови пациентов при его применении с кларитромицином.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина немедленного высвобождения и зидовудина у ВИЧ-инфицированных пациентов может вызвать снижение равновесных концентраций зидовудина в сыворотке крови. Этого в существенной степени можно избежать путем соблюдения интервала между приемами кларитромицина и зидовудина. О таком взаимодействии при применении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксиозина у детей не сообщалось.

Фенитоин и вальпроат

Были спонтанные или опубликованные сообщения о взаимодействии ингибиторов СYP3A, включая кларитромицин, с лекарственными средствами, которые не считаются метаболизируемыми СYP3A (например, фенитоин и вальпроат). Рекомендуется определение уровней этих лекарственных средств в сыворотке крови при одновременном назначении их с кларитромицином. Сообщалось о повышении их уровней в сыворотке крови.

Возможно также двунаправленное лекарственное взаимодействие между кларитромицином и атазановиrom, интраконазолом, саквинавиrom.

Верапамил

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза при совместном применении кларитромицина и верапамила.

Упаковка

По 7, 10, 14, 20 таблеток, покрытых оболочкой, во флакон.
Каждый флакон вместе помещают в пачку из картона.

Метронидазол, таблетки 250 мг

Международное непатентованное название

Метронидазол.
Metronidazole

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Производные имидазола.

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество*: метронидазол – 250 мг.

Код АТХ: J01XD01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Синтетическое антибактериальное и антипротозойное лекарственное средство группы 5-нитроимидазола. Лекарственное средство оказывает антибактериальное, противопротозойное действие. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий. Подавляет развитие простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа spp.*), высокоэффективен против облигатных анаэробных бактерий *Bacteroides spp.* (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens)* и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). МПК для этих штаммов составляет 0,125–6,25 мкг/мл. В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу). Не оказывает прямого действия на аэробы и факультативные анаэробы. При смешанных аэробно-анаэробных инфекциях метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против патогенных аэробов. Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции, стимулирует репаративные процессы.

Фармакокинетика

При приеме внутрь метронидазол быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность не менее 80%. Обладает высокой проникающей способностью,



достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, СМЖ, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Прием пищи не влияет на абсорбцию лекарственного средства. Период полувыведения равен 8–10 часам, связь с белками крови незначительная и не превышает 10–20%. Объем распределения: взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0,54–0,81 л/кг. $T_{1/2}$ – 1–3 ч. Связь с белками плазмы – 10–20%. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие. $T_{1/2}$ при нормальной функции печени – 8 ч (от 6 ч до 12 ч), при алкогольном поражении печени – 18 ч (от 10 ч до 29 ч), у новорожденных: родившихся при сроке беременности – 28–30 нед. – примерно 75 ч, 32–35 нед. – 35 ч, 36–40 нед. – 25 ч. Лекарственное средство быстро проникает в ткани (легкие, почки, печень, кожу, желчь, спинномозговую жидкость, слюну, семенную жидкость, вагинальный секрет), в грудное молоко и проходит через плацентарный барьер.

Метронидазол метаболизируется путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Выводится почками 60–80% (20% в неизмененном виде), через кишечник – 6–15%. Почечный клиренс – 10,2 мл/мин. У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови (поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема следует уменьшать). Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

Показания к применению

Во избежание развития резистентности микроорганизмов метронидазол должен применяться только для лечения инфекций, вызванных метронидазол-чувствительными штаммами (по данным микробиологического исследования материала или эпидемиологическим данным).

Трихомоноз с клиническими симптомами. Метронидазол показан для лечения трихомоноза с клиническими симптомами у женщин и мужчин, если наличие трихомонад было подтверждено соответствующими лабораторными исследованиями (исследование мазка и/или культуры).

Асимптомный трихомоноз. Метронидазол показан для лечения женщин с асимптомным трихомонозом (эндоцервицит, цервицит или эрозии шейки матки). Поскольку существуют доказательства того, что наличие трихомонад может помешать точной оценке цитологических мазков, дополнительные мазки должны быть выполнены после эрадикации паразита.

Лечение супруга без клинических проявлений. Инфекция *T. vaginalis* является венерическим заболеванием. Таким образом, сексуальные партнеры без симптомов заболевания должны быть пролечены одновременно в целях предотвращения повторного заражения от партнера, даже если возбудитель не выделен. Решение о том, следует ли лечить партнера-мужчину без клинических проявлений, у которого трихомонады не обнаружены, или в случае, если анализ

не был проведен, является индивидуальным. Принимая это решение, следует отметить, что есть доказательства того, что женщина может инфицироваться повторно, если ее супруг не был пролечен. Кроме того, поскольку существуют значительные трудности в выделении возбудителя у пациента без клинических проявлений, не следует полагаться на отрицательный результат исследования мазков и культуры. В любом случае, в случае повторного инфицирования супруги должны быть пролечены метронидазолом одновременно.

Амебиаз. Метронидазол показан для лечения острого кишечного амебиоза (амебной дизентерии) и абсцесса печени, вызванного амебами. При лечении метронидазолом абсцесса печени, вызванного амебами, не исключена необходимость аспирации или дренирования гноя.

Анаэробные бактериальные инфекции. Метронидазол показан для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными анаэробными бактериями. Необходимые хирургические процедуры должны быть выполнены в сочетании с терапией метронидазолом. В случае смешанной аэробной и анаэробной инфекции, соответствующие противомикробные средства должны быть использованы в дополнение к метронидазолу. При лечении тяжелых анаэробных инфекций метронидазол обычно назначают вначале. Интраабдоминальные инфекции, включающие перитонит, внутрибрюшной абсцесс и абсцесс печени, вызываются *Bacteroides*, включая группу *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus niger* и *Peptostreptococcus*.

Инфекции кожи и кожных структур, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*), *Clostridium*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*.

Гинекологические инфекции, включая эндометрит, эндомиометрит, tubo-яичниковый абсцесс и инфекции после гинекологических операций, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*), *Clostridium*, *Peptococcus niger* и *Peptostreptococcus*.

Бактериальная септицемия, вызванная *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*) и *Clostridium*.

Инфекции костей и суставов, вызванные видами *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*) в качестве дополнительной терапии.

Инфекции центральной нервной системы, включая менингит и абсцесс мозга, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*).

Инфекции нижних дыхательных путей, включая воспаление легких, эмпиему и абсцесс легкого, вызванные *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*).

Эндокардит, вызванный *Bacteroides* (включая группу *B. Fragilis*).

Способ применения и дозы

Принимают внутрь, во время или после еды, не разжевывая.

Трихомоноаз у женщин и мужчин. Курс лечения выбирают индивидуально.

Однодневный курс лечения – 2 грамма (8 таблеток) в виде разовой дозы или раздельно на два приема по 1 грамму (4 таблетки) 2 раза в день. Однодневное лечение показано в тех случаях, когда существует предположение, что пациент не может точно соблюдать схему лечения.

Семидневный курс лечения – по 250 мг (1 таблетка) три раза в день в течение семи дней. Частота излечения может быть более высока после семидневного курса лечения. Беременным женщинам прием метронидазола в течение первого триместра беременности противопоказан. Проведение беременным однодневного курса терапии противопоказано, так как он приводит к высокой концентрации метронидазола в плазме крови и лекарственное средство может проникать в организм плода.

При повторных курсах лечения метронидазолом, рекомендуется сделать перерыв в 4–6 недель. До и после указанных курсов необходимо выполнить анализ крови на общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.

Амебиаз. Взрослые: при кишечном амебиазе по 750 мг (необходимо воспользоваться лекарственным средством другого производителя, которое позволяет возможность деления таблетки на части) внутрь три раза в день в течение 5–10 дней; при абсцессе печени по 500 мг или 750 мг три раза в день от 5 до 10 дней.

Дети: суточная доза 35–50 мг/кг, разделенная на три приема внутрь в течение 10 дней.

Для лечения тяжелых анаэробных бактериальных инфекций. Метронидазол назначается на начальном этапе. Обычная доза для взрослых 7,5 мг/кг каждые шесть часов внутрь (около 500 мг для пациента с весом 70 кг). Максимальная суточная доза 4 г.

Продолжительность терапии от 7 до 10 дней (лечение инфекций костей и суставов, нижних дыхательных путей и эндокарда может быть более длительным).

У пожилых пациентов фармакодинамика метронидазола может быть изменена, для подбора дозы необходим мониторинг содержания метронидазола в сыворотке крови. У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени возможна кумуляция метронидазола, и его дозы должны быть уменьшены. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня метронидазола в плазме и признаков токсичности.

Побочное действие

Возможно развитие серьезных побочных реакций: судорожные припадки, энцефалопатия, асептический менингит, оптическая и периферическая нейропатия (с онемением или парестезией конечностей). При возникновении каких-либо неврологических симптомов, необходимо прекратить прием метронидазола и немедленно обратиться к врачу.

Частые побочные реакции: расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота у 12% пациентов, рвота, анорексия, диарея, дискомфорт в эпигастральной области, спастические боли в животе, запор), головная боль.

Возможны также следующие побочные реакции:

Полость рта: резкий, неприятный металлический привкус во рту, ощущение неровности языка, глоссит, стоматит. Данные симптомы могут быть связаны с ростом грибов рода *Candida* во время терапии.

Гемопозитические расстройства: обратимая нейтропения (лейкопения); стойкая тромбоцитопения. Сердечно-сосудистые расстройства: уплощение Т-зубца на ЭКГ.

Расстройства центральной нервной системы: энцефалопатия, асептический менингит, судорожные припадки, оптическая нейропатия, периферическая нейропатия, головокружение, нарушение координации, атаксия, спутанность сознания, дизартрия, раздражительность, депрессия, слабость, бессонница.

Гиперчувствительность: крапивница, эритематозная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, ощущение приливов, заложенность носа, сухость во рту (влагалище или вульве), лихорадка.

Нарушение функции почек: дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, чувство напряжения в области таза. Темный цвет мочи, вероятно, обусловленный метаболитом (частота: 1 случай из 100 000).

Другие: рост грибков рода *Candida* во влагалище, диспареуния (неприятные или болевые ощущения во время или после полового акта), снижение либидо, проктит и кратковременные боли в суставах. При употреблении алкогольных напитков с метронидазолом возможны боли в животе, тошнота, рвота, покраснение кожных покровов или головная боль. Возможно изменение вкуса алкогольных напитков, редко – развитие панкреатита.

В экспериментах на крысах и мышах метронидазол оказывал канцерогенное действие. У пациентов с болезнью Крона возможно развитие гастроинтестинального рака и других вариантов экстраинтестинального рака (возможно развитие рака молочной железы и толстой кишки при использовании метронидазола в высоких дозах в течение длительного периода времени). Метронидазол не рекомендуется для применения у пациентов с болезнью Крона.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лейкопения (в т.ч. в анамнезе), органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации, детский возраст до 6 лет.

С осторожностью. Беременность (II–III триместры), почечная/печеночная недостаточность.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, анорексия, судороги.

Лечение: промывание желудка, введение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет, выводится из организма при гемодиализе. Перитонеальный диализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что ведет к увеличению времени образования протромбина (требуется коррекция дозы антикоагулянт-



тов). Одновременное назначение препаратов, стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять выведение метронидазола, в результате чего понижается его концентрация в плазме. Циметидин ингибирует метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений. Одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между назначением – не менее 2 нед.). При одновременном приеме с препаратами лития, может повышаться концентрация последнего в плазме и развитие симптомов интоксикации (следует прекратить прием препаратов лития или снизить дозу). Не рекомендуется сочетать с недеполяризирующими миорелаксантами (векурония бромид). Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола. Одновременное употребление алкоголя и метронидазола вызывает дисульфироподобные реакции (схваткоподобные боли в животе, тошнота, рвота, головная боль гиперемия кожи).

Метронидазол может повлиять на определение таких биохимических показателей, как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды, глюкоза.

Особенности применения

В период лечения противопоказан прием алкоголя.

При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин необходимо воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. Лечение не прекращается во время менструаций. После терапии трихомоноза следует провести контрольные пробы в течение 3 очередных циклов до и после менструации.

После лечения лямблиоза, если симптомы сохраняются, через 3–4 нед. провести 3 анализа кала с интервалами в несколько дней (у некоторых успешно леченных больных непереносимость лактозы, вызванная инвазией, может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, напоминая симптомы лямблиоза).

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение лекарственного средства в I триместре беременности и в период лактации. При необходимости применения лекарственного средства грудное вскармливание следует прекратить.

Меры предосторожности

При длительной терапии необходимо контролировать картину крови. При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса. Появление атаксии, головокружения и любое др. ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения. Может иммобилизовать трепонемы и приводить к ложноположительному тесту Нельсона. В период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами. Возможно развитие головокружения, спутанности сознания, галлюцинаций или судорог, связанных с приемом этого лекарственного средства, что нарушает операторскую активность.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой или безъячейковой упаковке. Одна, две или три контурные упаковки помещаются в пачку из картона.



Орнидазол, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

Международное непатентованное название

Орнидазол.
Ornidazole.

Фармакотерапевтическая группа

Другие антибактериальные препараты. Противопротозойные средства.

Состав

Каждая таблетка содержит *действующее вещество*: орнидазол – 500 мг.

Код АТХ: J01XD03

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью.

Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы орнидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа орнидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, вызывает нарушение ее спиральной структуры, разрыв нитей, подавляет синтез нуклеиновых кислот и вызывает гибель микробных клеток и клеток простейших.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*; облигатных анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides spp.* (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*); грамположительных микроорганизмов: *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*

Фармакокинетика

Всасывание

Хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность – 90%. Максимальные концентрации в плазме достигаются в пределах 3 часов.

Распределение

Связывание орнидазола с белками составляет около 13%. Активное вещество очень хорошо проникает в спинномозговую жидкость, другие жидкости организма и в ткани.

Концентрации орнидазола в плазме находятся в диапазоне, оптимальном для различных показаний к применению препарата (6–36 мг/л). Коэффициент кумуляции после многократного приема доз в 500 мг или 1000 мг здоровыми добровольцами через каждые 12 часов равняется 1,5–2,5.

Метаболизм

Орнидазол метаболизируется в печени с образованием, в основном, 2-гидроксиметил- и α -гидроксиметилметаболитов. Оба метаболита менее активны в отношении *Trichomonas vaginalis* и анаэробных бактерий, чем неизмененный орнидазол.

Выведение

Период полувыведения составляет около 13 часов. После однократного приема 85% дозы выводится в течение первых 5 дней, главным образом, в виде метаболитов. Около 4% принятой дозы выводится через почки в неизмененном виде.

К препарату не чувствительны аэробные микроорганизмы.

Показания к применению

Трихомониаз у женщин и мужчин (мочеполовые инфекции у женщин и мужчин, вызванные *Trichomonas vaginalis*);

амебиаз (все кишечные инфекции, вызванные *Entamoeba histolytica*, в том числе амебная дизентерия, все внекишечные формы амебиаза, особенно амебный абсцесс печени);

лямблиоз;

профилактика анаэробных инфекций при операциях на толстой кишке и при гинекологических вмешательствах.

Способы применения и режим дозирования

Орнидазол применяют внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды.

Трихомониаз

Рекомендуемые схемы дозирования препарата:

а) курс лечения – 1 день:

– взрослые и дети с массой тела более 35 кг – 3 таблетки на прием вечером;

– суточная доза для детей с массой тела более 20 кг составляет 25 мг/кг массы тела и назначается в 1 прием;

б) курс лечения 5 дней:

– взрослые и дети с массой тела более 35 кг – по 2 таблетки (по 1 таблетке утром и вечером).

Детям с массой тела менее 35 кг – не рекомендуется.

Чтобы устранить возможность повторного заражения, половой партнер должен пройти такой же курс лечения.

Амебиаз

Возможные схемы лечения:

а) 3-дневный курс лечения больных с амебной дизентерией;

б) 5–10-дневный курс лечения при всех формах амебиаза.

Продолжительность лечения	Суточная доза	
	Взрослые и дети с массой тела более 35 кг	Дети с массой тела до 35 кг
а) амебная дизентерия – 3 дня	3 таблетки на прием вечером. При массе тела более 60 кг 4 таблетки (по 2 таблетки утром и вечером)	35 кг – 3 таблетки на 1 прием 25 кг – 2 таблетки на 1 прием 13 кг – 1 таблетка на 1 прием (Рассчитывается как 40 мг орнидазола на 1 кг массы тела на 1 прием)
б) другие формы амебиаза – 5–10 дней	По 2 таблетки (по 1 таблетке утром и вечером)	35 кг – 2 таблетки на 1 прием 20 кг – 1 таблетка на 1 прием (Рассчитывается как 25 мг орнидазола на 1 кг массы тела на 1 прием)

Лямблиоз

Взрослым и детям с массой тела более 35 кг назначают 3 таблетки однократно вечером, детям с массой тела менее 35 кг – одноразовый прием дозы из расчета 40 мг/кг в сутки.

Продолжительность лечения составляет 1–2 дня.

Профилактика инфекций, вызванных анаэробными бактериями

Продолжительность послеоперационной терапии, как правило, составляет 5–10 дней, однако ее следует определять, исходя из клинических данных оперированного. Орнидазол следует назначать после стабилизации состояния оперированного и возможности самостоятельного применения. Назначают по 1 таблетке каждые 12 ч.

Для детей суточная доза составляет 20 мг на 1 кг массы тела в 2 приема в течение 5–10 дней.

Для профилактики смешанных инфекций следует применять Орнидазол в комбинации с аминогликозидами, антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Лекарственные средства следует применять отдельно.

Побочное действие

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение сознания, тремор, ригидность, дискоординация движений, судороги, сенсорная или смешанная периферическая невропатия.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение вкусовых ощущений, тошнота, боли в области желудка, рвота, диарея, металлический привкус во рту, сухость во рту, анорексия.

Со стороны мочевыделительной системы: полиурия (т.к. орнидазол может частично блокировать рецепторы ангиотензина II).

Со стороны системы кроветворения: угнетение лейкопоэза.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке).

Противопоказания

Заболевания ЦНС и острые неврологические заболевания;

I триместр беременности;

период лактации (грудного вскармливания);

повышенная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к производным нитроимидазола);

данная лекарственная форма не предназначена для лечения детей в возрасте младше 3 лет.

патологические поражения крови или другие гематологические аномалии.

Передозировка

Симптомы: усиление проявлений побочного действия (нарушение сознания, эпилептиформные судороги, депрессия, периферический неврит).

Лечение: антидота не существует, проводят симптоматическую терапию, при судорогах назначают диазепам.

Меры предосторожности

С осторожностью следует применять препарат пациентам с заболеваниями ЦНС (эпилепсия, рассеянный склероз). В случае превышения рекомендуемых доз возрастает риск развития побочных эффектов у детей, у пациентов с поражением печени, у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

При применении высоких доз препарата и в случае лечения более 10 дней рекомендуется проводить клинический и лабораторный мониторинг.

У лиц при наличии в анамнезе нарушений со стороны крови рекомендуется контроль за лейкоцитами, особенно при проведении повторных курсов лечения.

Усиление нарушений со стороны центральной или периферической нервной системы могут наблюдаться в период проведения лечения препаратом. В случае периферической нейропатии, нарушений координации движений (атаксия), головокружения или помутнения сознания прием препарата следует прекратить.

Может наблюдаться обострение кандидомикоза, которое потребует соответствующего лечения.

В случае проведения гемодиализа необходимо учитывать уменьшение периода полувыведения и назначать дополнительные дозы препарата до и после гемодиализа.

Концентрацию солей лития, креатинина и концентрацию электролитов необходимо контролировать при применении терапии литием.

Эффект других лекарственных средств может быть повышен или ослаблен во время лечения.

Применение при беременности и лактации

Контролируемые клинические исследования у беременных не проводились. Применять препарат в период беременности возможно только при наличии абсолютных показаний, сопоставив ожидаемую пользу для будущей матери и потенциальный риск для плода.

Препарат проникает в грудное молоко. При необходимости лечения препаратом в период лактации следует прекратить кормление грудью. Возобновить кормление грудью следует не раньше чем через 48 ч после окончания приема препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать со сложными механизмами

При применении препарата орнидазол возможны такие проявления, как сонливость, ригидность, головокружение, тремор, судороги, ослабление координации, временная потеря сознания. Возможность таких проявлений необходимо учитывать для пациентов, которые управляют транспортом или работают с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает эффект антикоагулянтов кумаринового ряда, что требует соответствующей коррекции дозы, удлиняет миорелаксирующее действие векурония бромид. Совместим с этанолом (не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу) в отличие от др. имидазольных производных (метронидазол).

При совместном применении препарата с другими производными 5-нитроимидазола могут наблюдаться периферическая невропатия, депрессия и эпилептиформные судороги.

Одновременное применение фенобарбитала или других препаратов, являющихся микросомальными ферментными препаратами, сокращает период полураспада орнидазола в сыворотке.

Ингибиторы микросомальных ферментов (например, циметидин) увеличивают $T_{1/2}$ орнидазола в плазме.

Упаковка

10 таблеток, покрытых оболочкой, в контурной ячейковой упаковке.

1 контурная ячейковая упаковка в пачке.

Н. НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Дроперидол,

раствор для инъекций 0,25%

Международное непатентованное название

Дроперидол.
Droperidol.

Фармакотерапевтическая группа

Нейролептики. Производное бутирофенона.

Состав

На одну ампулу *активное вещество*: дроперидол – 12,5 мг.

Код АТХ: N05AD08

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Дроперидол является производным бутирофенона. Его фармакологические свойства связаны в основном дофамин-блокирующим и слабым α^1 -адренолитическим эффектами. Дроперидол не обладает антихолинергическим и антигистаминным свойствами. Тормозящее действие дроперидола на дофаминовые рецепторы триггерной зоны рвотного центра, оказывает мощный противорвотный эффект, что особенно и для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты и/или индуцированных опиоидными анальгетиками. Расширяет периферические сосуды и снижает общее периферическое сосудистое сопротивление; снижает давление в легочной артерии (особенно если оно значительно повышено) и уменьшает прессорный эффект эпинефрина. Уменьшает частоту возникновения аритмий, вызванных эпинефрином, но не предотвращает аритмии др. этиологии. Обладает сильной каталептогенной активностью. При внутривенном или внутримышечном введении действие наступает через 5–15 мин, максимальный эффект достигается через 30 мин; седативный эффект продолжается 2–4 часа, общая продолжительность действия на центральную нервную систему – 12 часов.

Фармакокинетика

При внутривенном или внутримышечном введении максимальная концентрация в плазме достигается через 15 мин. Связь с белками плазмы – 85–90%. Период полувыведения составляет в среднем 120–130 мин. Метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450: CYP1A2, CYP3A4 и в меньшей

степени СУР2С19. Выделяется почками в виде метаболитов (75%), в неизменном виде (1%); через кишечник (11%).

Показания к применению

Профилактика и лечение тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций и в послеоперационном периоде.

Способ применения и дозы

Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

Взрослые: 0,625 мг до 1,25 мг (0,25 до 0,5 мл).

Пожилые: 0,625 мг (0,25 мл).

Почечная/печеночная недостаточность: 0,625 мг (0,25 мл).

Дети (в возрасте старше 2 лет) и подростки: от 20 до 50 мкг / кг (максимально до 1,25 мг). *Дети (в возрасте до 2 лет):* не рекомендуется.

Назначение дроперидола рекомендуется за 30 минут до ожидаемого конца операции. Повторное назначение возможно через каждые 6 часов по мере необходимости. Дозировка должна быть, адаптирована к каждому конкретному случаю, с учетом таких факторов как: возраст, масса тела, использования других лекарственных средств, вида анестезии и хирургического вмешательства.

Побочное действие

Оценка нежелательных эффектов основана на нижеследующих данных о частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10,000$), неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко: патологические изменения со стороны крови.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: повышенная чувствительность, анафилактические реакции; ангионевротический отек.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

неизвестно: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Нарушения психики:

нечасто: беспокойство, акатизия;

редко: спутанность сознания;

очень редко: дисфория;

неизвестно: галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: сонливость;

нечасто: дистония; движения глазных яблок;

очень редко: экстрапирамидные расстройства, судороги, тремор;

неизвестно: эпилептические приступы, болезнь Паркинсона, психомоторное возбуждение, кома.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: тахикардия, головокружение;

редко: сердечная аритмия, в том числе желудочковой аритмии;

очень редко: остановка сердца;

неизвестно: трепетание/мерцание, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: гипотония;

неизвестно: обмороки.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

неизвестно: бронхоспазм, ларингоспазм.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко: сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

редко: нейролептический синдром; *очень редко:* внезапная смерть.

Противопоказания

Гиперчувствительность, экстрапирамидные нарушения, оперативные вмешательства в поздние сроки беременности (в том числе во время проведения кесарева сечения), гипокалиемия, артериальная гипотензия, синдром удлинения интервала QT, период грудного вскармливания, ранний детский возраст (до 2 лет).

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность, алкоголизм, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, эпилепсия, депрессия, беременность.

Передозировка

Симптомы: резкое снижение артериального давления, тахикардия, изменение зубцов QRS, арефлексия или гиперрефлексия, нечеткость зрительного восприятия, спутанность сознания, судороги, рвота, отек легких или угнетение дыхания.

Лечение: снижение артериального давления устраняется аналептиками симпатомиметическими лекарственными средствами; при экстрапирамидных нарушениях – противопаркинсонические препараты; при гиповолемии – возмещение объема циркулирующей крови; при судорогах – диазепам (избегать назначения барбитуратов вследствие возможной последующей депрессии центральной нервной системы и угнетения дыхания); при необходимости – другая симптоматическая терапия.

Меры предосторожности

Применяют только в условиях стационара. Ввиду существующей возможности выраженного снижения артериального давления следует располагать средствами для своевременной коррекции. Если артериальную гипотензию не уда-

ется предотвратить путем парентерального введения жидкостей, необходимо ввести вазопрессорные лекарственные средства.

У больных с феохромоцитомой после введения могут наблюдаться тяжелая гипертензия и тахикардия. Назначение в повышенной дозе (25 мг и более) может вызвать внезапную смерть больных с нарушениями сердечного ритма (на фоне гипоксии, нарушений электролитного баланса или алкогольной абстиненции).

Если в терапии использовались гипотензивные средства, в предоперационном периоде (до применения дроперидола) необходимо постепенно снизить их дозу (вплоть до полной отмены).

При применении в хирургической практике необходимо контролировать параметры физиологического состояния организма; изменения электроэнцефалограмме после операции исчезают медленно.

При использовании на фоне проводниковой анестезии (спинальная, перидуральная) возможно развитие блокады межреберных нервов и угнетения симпатической нервной системы, что затрудняет дыхание, способствует расширению периферических сосудов и развитию гипотензии.

Во избежание ортостатической гипотензии следует соблюдать осторожность при транспортировке пациента, нельзя быстро менять положение тела.

Начальные дозы дроперидола следует снижать пациентам пожилого возраста, физически ослабленным, с печеночной и почечной недостаточностью, при декомпенсированной сердечной недостаточности, алкоголизме, эпилепсии, депрессии.

У пациентов пожилого возраста выше риск возникновения ортостатической гипотензии.

Применение во время беременности и в период лактации. Назначение дроперидол во время беременности не рекомендуется. Нейролептики типа бутирофенона, выделяется с грудным молоком, поэтому на время лечения дроперидолом грудное кормление должно быть прекращено.

Влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами: в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказан при одновременном применении:

– с лекарственными средствами, увеличивающими длительность интервала QT, например: некоторые антиаритмические препараты (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, амиодарон, соталол), макролиды (азитромицин, эритромицин, кларитромицин), фторхинолоны, некоторые антигистаминные (астемизол, терфенадин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), некоторые тетрациклические антидепрессанты (мапротилин), определенные антипсихоти-

ческие лекарственные средства (амисульприд, хлорпромазин, галоперидол, мелперон, фенотиазины, пимозид, сульпирид, сертиндол, тиаприд), СИОЗС (флуоксетин, сертралин, флувоксамин), противомаларийные препараты (хинин, хлорохин, галофантрин), цизаприд, пентамидин, такролимус, тамоксифен, винкамин;

– с лекарственными средствами, вызывающими экстрапирамидные нарушения, например, метоклопрамид и другие нейролептики;

– с алкогольными напитками.

Рекомендуется осторожность при одновременном применении:

– для предотвращения удлинения интервала QT, необходимо проявлять осторожность, если пациент принимает лекарственные препараты способные вызвать электролитный дисбаланс (гипокалиемия и/или гипомагниемия), например, диуретики, слабительные средства и глюкокортикоиды;

– Дроперидол может усиливать действие седативных средств (барбитураты, бензодиазепины, морфин и его производные);

– Дроперидол может усиливать действие антигипертензивных препаратов, что может приводить к ортостатической гипотензии;

– Дроперидол может усиливать угнетение дыхания вызванного опиоидами.

Так как Дроперидол блокирует рецепторы дофамина, он может ингибировать действие агонистов дофамина, таких как бромокриптин, лизурид, и леводоп. Вещества, ингибирующие активность цитохрома P450 изоферментов (CYP) CYP1A2, CYP3A4 могут снизить скорость метаболизма Дроперидола продлить срок его фармакологического действия. Поэтому следует соблюдать осторожность, если дроперидол назначается одновременно с ингибиторами CYP1A2 (ципрофлоксацин, тиклопидин), ингибиторами CYP3A4 (дилтиазем, эритромицин, флуконазол, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, верапамил) или ингибиторами как CYP1A2, так и CYP3A4 изофермента (циметидин, мибефрадил).

Упаковка

В ампулах по 5 мл. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачку.

Валерианы настойка

Международное непатентованное название

Валериана.
Valerian.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие снотворные и седативные средства.

Состав

Активное вещество: валерианы корневища с корнями – 20,0 г; *вспомогательное вещество:* спирт этиловый 70% – достаточное количество до получения 100 мл настойки.

Код АТХ: N05CM09.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Средство растительного происхождения. Оказывает седативное, снотворное, анальгетическое и спазмолитическое действие.

Комплекс биологически активных веществ валерианы оказывает многостороннее действие на организм. Валериана угнетает центральную нервную систему, понижает ее возбудимость, облегчает наступление естественного сна. Седативный эффект развивается медленно, но достаточно стабилен. Комплекс биологически активных веществ валерианы замедляет сердечный ритм и расширяет коронарные сосуды. Валериана оказывает желчегонное действие, усиливает секреторную активность желудочно-кишечного тракта. Лечебное действие препарата проявляется при систематическом, длительном курсовом применении.

Галеновые препараты валерианы при длительном систематическом применении оказывают умеренное гипотензивное действие.

Показания для применения

Функциональные расстройства деятельности центральной нервной системы (повышенная эмоциональная возбудимость, раздражительность, расстройства сна).

В составе комплексной терапии: мигрень, истерия, спазм органов желудочно-кишечного тракта, почечная и печеночная колики.

Способ применения и дозы

Внутри, за 30 минут до еды. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от состояния и возраста больного. Обычная доза для

взрослых – по 20–30 капель 3–4 раза в день до достижения стабильного эффекта. Детям с 12 лет из расчета одна капля на год жизни.

Побочное действие

Сонливость, подавленность, снижение работоспособности, при длительном применении – запоры. При индивидуальной повышенной чувствительности возможно развитие аллергических реакций (покраснение кожи, сыпь, зуд).

Противопоказания

Гиперчувствительность, детский возраст до 12 лет, беременность и период лактации (в период лечения приостанавливают грудное вскармливание).

С осторожностью: депрессия и другие расстройства, сопровождающиеся угнетением центральной нервной системы.

Передозировка

Симптомы: головная боль, головокружения, сонливость, общая слабость, боль в животе, тошнота, снижения остроты слуха и зрения, сердцебиение.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает действие сердечных, седативных, снотворных, анальгетических и спазмолитических средств.

Меры предосторожности

Влияние на способность к управлению транспортом и потенциально опасными механизмами. Препарат содержит спирт! В период лечения необходимо воздержаться от вождения автотранспорта и другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Упаковка

По 25 мл во флаконах-капельницах. По 30 мл или 50 мл во флаконах.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Азитромицин-Белмед, капсулы 250 мг	118
2. Аллохол, таблетки, покрытые оболочкой	44
3. Амоксициллин, капсулы 250 мг	113
4. Ацидин-пепсин, таблетки	70
5. Бактолак, порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь 5 доз	64
6. Биен, капсулы 200 мг и 400 мг	9
7. Биеносилим, капсулы	48
8. Валериана, настойка	160
9. Гепавил, раствор для инфузий	88
10. Гепавилаг, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь	74
11. Гепал-Белмед, суспензия для приема внутрь	6
12. Дроперидол, раствор для инъекций 0,25%	155
13. Дротаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 20 мг/мл	29
14. Дротаверина гидрохлорид, таблетки 40 мг	32
15. Кларилит, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг	127
16. Лактобациллин, порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для приема внутрь 5 доз	67
17. Левомицетин, капсулы 250 мг	99
18. Левомицетин, таблетки 500 мг	106
19. Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения	52
20. Метронидазол, таблетки 250 мг	143
21. Нистатин, таблетки, покрытые оболочкой, 500 000 ЕД	58
22. Нормогидрон, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения	60
23. Овомин-Белмед, раствор для инъекций 12 000 АТЕ/мл	83
24. Омепразол, капсулы 20 мг	12
25. Орнидазол, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг	150
26. Пантопразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг	21
27. Панкреатин-Белмед, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 ЕД	72
28. Тавамин, капсулы 200 мг	78
29. Тетрациклин, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг	95
30. Трописетрон, капсулы 5 мг	40
31. Трописетрон, раствор для внутривенного применения 1мг/мл	35
32. Фордрайв, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 73,69 г	55
33. Холензим, таблетки, покрытые оболочкой	46

УДК 615.22(476)(035)
ББК 52.81(4Бей)я2
Л43

Справочное издание

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
производства РУП «Белмедпрепараты»

Главный редактор к.т.н. Т. В. Трухачева
Редакторы: О. В. Курсаков, Н. Г. Ендза
Компьютерная верстка и дизайн К. В. Шарпило

Подписано в печать 05.07.2013. Формат 60x84 в $1/_{16}$.
Бумага мелованная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,57.
Уч.-изд.л. 8,42. Тираж 1000 экз. Заказ

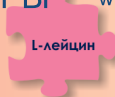
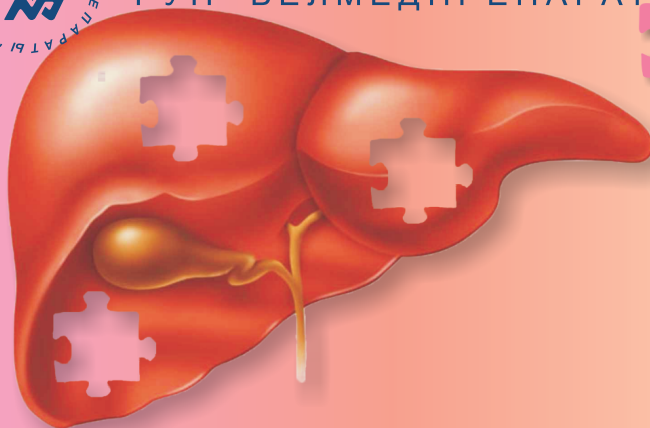
Выпущено по заказу РУП «Белмедпрепараты»

ООО «ПАРАДОКС».

ЛИ № 02330/0494357 от 16.03.2009.
Ул. К. Маркса, 21–25, 230030, г. Минск. Тел. (8017) 380-43-11.



РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ" www.belmedpreparaty.com



Здоровая печень-здоровый организм!

гранулы для приготовления раствора
для приема внутрь

ГЕПАВИЛАГ



Активное вещество: L-лейцин - 1,0 г, L-валин - 0,5 г, L-изолейцин - 0,5 г,
L-аргинина гидрохлорид - 0,418 г, глицилглицин - 0,084 г;

Показания к применению:

Гепавилаг применяют как источник разветвленных аминокислот, необходимых для синтеза биологически важных компонентов, дефицит которых отмечается при хронических диффузных заболеваниях печени и других состояниях с катаболическими вариантами метаболизма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.